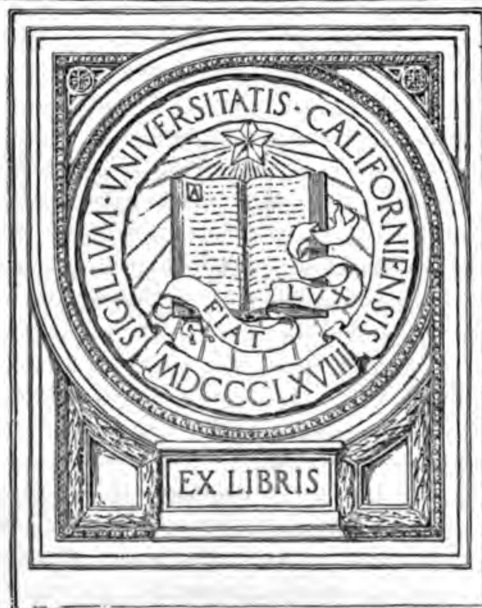

UC-NRLF
B 3 954 489


SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT
LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS



ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

DR. EDWIN KLEBS,
PROF. DER PATHOLOG. ANATOMIE IN PRAG.

DR. B. NAUNYN,
PROF. DER MEDIC. KLINIK IN KÖNIGSBERG.

DR. O. SCHMIEDEBERG,
PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG.

NEUNTER BAND.

MIT 41 HOLZSCHNITTEN UND 6 TAFELN.

LEIPZIG,
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1878.

Inhalt des neunten Bandes.

Erstes und zweites (Doppel-) Heft
(ausgegeben am 7. Juni 1878).

Drittes und viertes (Doppel-) Heft
(ausgegeben am 15. August 1878).

Fünftes und sechstes (Doppel-) Heft
(ausgegeben am 11. October 1878).

I.

Ueber artificielle Herzklappenfehler.

(Aus dem pathologischen Institut zu Breslau.)

Von

Dr. Ottomar Rosenbach,
Privatdocent und Assistenzarzt am Hospital Allerheiligen.

So gross die Zahl der Untersucher ist, welche sich im Anschlusse an die grosse Entdeckung Laennec's mit der experimentellen Lösung der Frage von der Entstehung der Herztöne und Herzgeräusche beschäftigten, so gering ist die Zahl derjenigen Forscher, welche den Weg des Experimentes betraten, um die so interessanten und wichtigen Vorgänge am Circulationsapparate, die eine Folge der verschiedenen Veränderungen an den Klappenmechanismen und Herzostien sind, zu studiren. Es schien, als ob man sich mit den Thatsachen, welche ein Rouanet, Magendie, Bouillaud, Hope und die gemeinsame Arbeit verschiedener Comités constatirt hatte, begnügen wolle.

Und doch scheint kaum ein anderes Gebiet der experimentellen Pathologie grössere Aufschlüsse zu versprechen, als das Studium der rein mechanischen Vorgänge am Kreislaufsapparat unter verschiedenen Verhältnissen, als die Beobachtung der unter anscheinend so einfachen physikalischen Gesichtspunkten zu betrachtenden Leistungen des den Kreislauf mit so unscheinbaren Ventilen regulirenden Pumpwerks.

Und wenn trotz dieser klaren Verhältnisse, trotz der Aussicht auf einen Gewinn für unsere allgemein pathologischen Anschauungen der Versuch nicht unternommen worden ist, die Folgen der Klappenfehler unter künstlichen Bedingungen in einer zusammenhängenden Untersuchungsreihe zu studiren, so ist es schwer, für diese Thatsache einen Erklärungsgrund aufzufinden. Hielt man die einfachen aprioristischen Raisonnements über die mechanischen Folgen der Störungen jenes Ventilapparats für so feststehend, dass man einer experimentellen Stütze nicht mehr bedurfte, oder scheute man vor der

Schwierigkeit der Versuche zurück? Ersteres kann unmöglich der Fall sein, denn man hat nur zu oft die Erfahrung gemacht, dass man mit den rein mechanischen Erklärungen für die complicirten vitalen Organismen nicht ausreicht, und die zweite Annahme ist ebenfalls unwahrscheinlich, da die Versuche durchaus keine besonderen Schwierigkeiten bieten.

Wie dem auch sein mag, die Thatsache steht fest, dass sich bis jetzt nur wenige Autoren mit Versuchen in der angegebenen Richtung beschäftigt haben.

Otto Becker[1]) hat Hunden mit einer in die Carotis eingegeführten Glasröhre die Aortenklappen durchstossen, um den Arterienpuls auf der Retina bei Insufficienz dieser Klappen zu studiren, aber sonst keine näheren Angaben über die Folgen der Operation für den Circulationsapparat gemacht.

Cohnheim hat ebenfalls Versuche über Aortenklappeninsufficienz mit besonderer Berücksichtigung der Folgen dieses Klappenfehlers für den arteriellen Druck angestellt und über die Resultate seiner Experimente in seinen Vorlesungen über allgemeine Pathologie[2]) berichtet.

Klebs[3]) hat auch die Zipfelklappen in das Bereich seiner Untersuchungen gezogen und an denselben mit einem eigens zu diesem Zwecke construirten Instrumente experimentirt. Es ist von diesem Forscher ein wohlgelungener Versuch an der Mitralis eines Hundes mit den Folgeerscheinungen, welche einer mangelhaften Leistung dieser Klappe entsprechen, publicirt worden.

Es sind also bis jetzt nur vereinzelte Versuche in der oben präcisirten Richtung angestellt worden und es scheint demnach nicht inopportun, der Frage von den Wirkungen und Folgen einfacher Störungen der Klappenmechanismen experimentell näher zu treten.

Ich kam deshalb gern der Aufforderung des Herrn Professor Cohnheim, Versuche in dieser Richtung anzustellen, nach, und hatte mich bei meinen Untersuchungen der regsten Theilnahme des genannten Herrn zu erfreuen, wofür ich ihm auch an dieser Stelle meinen besten Dank sage.

Wenn es mir auch nicht gelungen ist, die Frage in dem Umfange zu lösen, als ich es beabsichtigt hatte, und wenn noch viele wichtige Punkte zu erledigen sind, so sind doch andererseits die

1) Gräfe's Archiv. Bd. 18. I. S. 206.
2) a. a. O. S. 38.
3) Prager medicinische Wochenschrift 1876. No. II.

Ergebnisse in so vielen Beziehungen für die Kreislaufsverhältnisse und vom klinischen Gesichtspunkte interessant, dass ich es nicht für unangemessen halte, schon jetzt einen Theil meiner Resultate zu veröffentlichen, in der Erwartung, dass die weiteren Versuche ebenfalls nicht resultatlos bleiben und vielleicht im Stande sein werden, die vorhandenen Lücken zu ergänzen.

Die Fragen, deren Beantwortung ich mir als Ziel setzte, sind etwa folgende:

1. *Welchen Einfluss auf den Blutdruck hat die Zerstörung einer oder mehrerer Klappen?*
2. *Tritt eine Compensation sogleich ein oder erst nach einiger Zeit? Wie wird sie bewerkstelligt und wie weit reicht die Compensationsfähigkeit des Herzmuskels?*
3. *Wann und unter welchen Umständen gelingt es eine Endocarditis zu erzeugen, und welches sind die Folgen derselben?*
4. *Welche Aufschlüsse geben die Versuche für Fragen von klinischem Interesse?*

Bevor ich auf die Resultate der zur Beantwortung der oben erwähnten Fragen angestellten Experimente näher eingehe, will ich die sehr einfache Versuchsanordnung in kurzem schildern.

Die zu den Druckmessungen bestimmten Thiere wurden theils curarisirt, theils morphinisirt; von Kaninchen wurden mitunter auch nicht narkotisirte Exemplare benützt. Der Druck wurde bei allen Experimenten am linken Herzen in einer Cruralis (bei Kaninchen auch in der Carotis), bei den Versuchen an der Valv. tricuspidalis auch in der Carotis gemessen.

Nachdem der Hund aufgebunden ist, wird, wenn man die Aortenklappen zerstören will, die rechte Carotis (meiner Ansicht nach ist der Weg durch dieselbe der bequemere) freipräparirt, peripher unterbunden und am centralen Ende durch eine Klemmpincette verschlossen, vor welcher eine Fadenschlinge liegt. Dann wird das Gefäss eröffnet, eine nicht zu dicke Sonde eingeführt, der Faden um dieselbe mässig fest zugezogen, die Klemme gelöst und die Sonde vorgeschoben, bis man auf einen starken Widerstand stösst (die geschlossenen Aortenklappen). Führt man nun, da man ja meist der Wand des Gefässes entlang gleitet, einen verhältnissmässig kräftigen Stoss gegen diesen Widerstand, so dringt man durch ein Segel hindurch oder reisst es theilweise von seiner Insertion ab. (Man muss sich nur hüten in die Aorta thoracica zu gelangen und die untere Wand des Aortabogens für die geschlossenen Klappen zu

halten, weil man sonst statt dieser die Wand des Gefässes durchbohrt[1].)

Wiederholt man diese Manipulation, so kann man bedeutende Zerstörungen der Klappen erzielen; am häufigsten wird die hintere und die linke Klappe getroffen. Hat man die Klappe zerrissen, was man aus dem Pulse ersieht oder durch Auscultation constatirt, nach einiger Uebung auch durch das blosse Gefühl unterscheiden lernt, so zieht man die Sonde heraus, unterbindet, desinficirt die Wunde und vernäht sie.

Bei Kaninchen, die sich zum Studium der rein mechanischen Effecte der Aortenklappenzerstörung am besten eignen, empfiehlt es sich, eine möglichst dünne Sonde zu wählen, die fein geknöpft ist. Das Verfahren ist ganz das oben beschriebene, nur muss man die Sonde leichter gleiten lassen, und sie fast spielend gegen den Widerstand stossen lassen. Dann durchstösst man die Klappen sicher ohne jede Nebenverletzung, ohne Blutung. Das Gelingen ist hier durch die prägnantesten Auscultationsergebnisse und die charakteristischen Pulserscheinungen sofort zu constatiren.[2])

Die Versuche an der Mitralis und Tricuspidalis wurden vermittelst des von Klebs construirten Valvulotoms[3]) angestellt. Man führt das Instrument bei Versuchen an der Mitralis durch die Carotis dextra, bei Versuchen an der Tricuspidalis durch die rechte Jugularvene in den entsprechenden Ventrikel möglichst tief ein. Ist man in denselben gelangt, was man an den starken Pulsationen, welche dem Instrumente mitgetheilt werden, erkennt, so schraubt man das Messerchen vor und versucht durch verschiedene Drehungen und Bewegungen des Instrumentes einen Klappenzipfel oder einen Sehnenfaden zu fassen. Wenn dies gelungen ist, so fühlt man beim

1) In den Fällen, in welchen dieses üble Ereigniss eintrat, zeigten sich alle Symptome eines acuten Hämopericardium: rapides Absinken des Drucks, Schwäche der Herztöne, Tod unter Convulsionen.

2) Den eben geschilderten analoge Versuche dürften sich sehr zu Vorlesungsversuchen, namentlich in Cursen über physikalische Diagnostik, eignen, da sie sehr leicht auszuführen sind und so frappante Erscheinungen geben, dass man das Wesen einer Aortenklappeninsufficienz mit allen ihren eigenthümlichen Folgen kaum besser demonstriren kann.

3) Das Instrument in der zuerst angegebenen Form besitzt mehrere Nachtheile, da es für grössere Hunde zu kurz ist, und da der Schraubenmechanismus, welcher das Messerchen vorbewegt, zu langsam arbeitet. Ein fernerer Uebelstand ist der, dass das Zurückschrauben des Messerchens, wenn man das Gewebe gefasst hat, aus denselben Gründen zu lange Zeit beansprucht, so dass der gefasste Theil oft entschlüpft. Herr Professor Klebs hat, wie er mir freundlich mittheilte, durch Verbesserungen diesen Uebelständen abgeholfen.

vorsichtigen Zurückziehen des Valvulotoms einen Widerstand, schraubt nun das Messerchen zurück, und zieht das Instrument hervor, wodurch natürlich das gefasste Gewebe zerschnitten wird. Das Gelingen des Versuches kann man wiederum am Pulse oder durch Auscultation erkennen, obwohl die letztere, wie wir unten sehen werden, bei Hunden bisweilen trügerische Resultate gibt.

Gehen wir nun zu den oben erwähnten Fragen über, so ist die wichtigste ohne Zweifel die erste, obwohl man einer oberflächlichen theoretischen Betrachtung folgend die Antwort vielleicht für sehr einfach und selbstverständlich halten könnte.

Da nämlich — so deducirt man — alle erhöhten Arbeitsleistungen nur durch eine verstärkte Muskelarbeit vollbracht werden können, da wir wissen, dass die erhöhten Widerstände für die Fortbewegung der Blutmenge (bei der Stenose) oder die Fortschaffung einer grösseren Blutmenge (bei der Insufficienz) eine entsprechende *Mehrleistung* von Seiten der betreffenden Abschnitte des Herzmuskels erfordern, da wir eine solche aber stets nur *allmählich*, unter einer Zunahme der muskulösen Elemente, durch *Hypertrophie*, zu Stande kommen sehen, so scheint der Schluss gerechtfertigt, dass einer Zerstörung einer Klappe ein grösseres oder geringeres *Sinken des arteriellen Drucks*, je nach dem Grade und der Plötzlichkeit der Störung, entsprechen werde, da sich der Herzmuskel der vermehrten Arbeit gegenüber als *momentan leistungsunfähig* zeigen müsse.

Lassen wir nun gegenüber dem vorstehenden Raisonnement das Experiment die Frage beantworten, so ergibt sich unser Raisonnement als völlig trüglich, denn der *Druck* ist vor und nach der Verletzung *absolut der gleiche*. Ich führe zum Beweise dieser Behauptung eine Anzahl prägnanter Versuchsergebnisse an.

Verletzung der Aortenklappen.

Versuch 1. Grosses, weisses Kaninchen. Druck 60 Mm. Hg. Nach zweimaliger Durchstossung der Klappen Druck 60 Mm. *Ausgesprochene Symptome von Insufficienz der Aortenklappen.* Das Thier befindet sich nach dem Versuche ganz wohl. Die Erscheinungen des Klappenfehlers treten später noch prägnanter hervor. Nach 5 Wochen wird das Thier getödtet. Die Section ergibt: *Hintere und linke Klappe* durchstossen, *Dilatation* und *Hypertrophie des linken Ventrikels*; keine Endocarditis.

Versuch 2. Grosses graues Kaninchen. Druck 84—86 Mm. Nach Durchstossung *zweier* Klappen ausgesprochene Zeichen des Erfolges. Druck 86 Mm. Section ergibt dasselbe Resultat wie in Fall 1.

Versuch 3. Mittelgrosses weisses Kaninchen. Druck 48—50 Mm. Nach Vollendung des Experimentes 48 Mm. Section nach 8 Tagen ergibt Durchstossung der hinteren Aortenklappe und theilweise Abreissung derselben von der Insertionsstelle.

Versuch 4. Kleines weisses Kaninchen. Druck 62 Mm. Nach zweimaligem Durchstossen 60 Mm., gleich darauf 62, auch 64 Mm. Nach dem Versuch getödtet. Die Section ergibt Durchstossung der rechten und hinteren Klappe.

Versuch 5 am 5/9. Schwarzer Dachshund. Druck in der Cruralis 110 Mm. Hg. Durchstossung der Aortenklappen. Es treten Erregungspulse[1]) auf, dann folgen Druckschwankungen bis 120 Mm. während 2 Minuten, dann bleibt der Druck constant 110 Mm. Section am 6/12. Leichte Hypertrophie des linken Ventrikels. Ein Loch befindet sich in der linken Klappe der Aorta (etwa 2 Mm. im Durchmesser haltend), dicht vor dem Sin. Valsalvae. Der Defect ist umgeben von zahlreichen hirsekorngrossen Excrescenzen (s. weiter unten).

Versuch an der Mitralis.

Versuch 6 am 8/9. Grosser schwarzer Hund. Druck 120 Mm. Hg. Die Mitralis wird zweimal gefasst und durchrissen. Es treten Erregungspulse mit Druckschwankungen von 124—128 Mm. auf, dann bleibt der Druck 116—118 Mm. Der Tod dieses Thieres erfolgte plötzlich durch Lungenödem am 14/9. Die Section ergab Zerreissung des linken Segels der Aorta und Hämorrhagien auf den übrigen Klappen. An der Mitralis sind mehrere Sehnenfäden beider Segel zerrissen, ebenso der vordere Papillarmuskel halb durchtrennt. Die Klappe ist zart; in der Umgebung der Rissstelle des Papillarmuskels kleine fibrinöse Excrescenzen.

Versuch an der Tricuspidalis.

Versuch 7 am 6/10. Schwarzer Pudel. Druck 160 Mm. in der Carotis. Die Tricuspidalklappe wird zweimal gefasst und das Erfasste durchrissen. Der Druck bleibt 160 Mm.

Die Section des Thieres wird (da wegen des Mangels an auscultatorischen Erscheinungen ein Misslingen des Versuchs angenommen und das Thier zu einem anderen Experimente benutzt wird, während welches es stirbt), am 10/10. vorgenommen und ergibt, dass ein Sehnenfaden des inneren Segels der Tricuspidalis zerrissen ist. Ausserdem findet sich ein kleines Loch, welches durch kleine Fibrinauflagerungen fest verschlossen ist, im vorderen Segel.

---

1) Ich verstehe unter Erregungspulsen die sofort nach der Verletzung auftretenden hohen Pulse, welche für die Art der Störung nichts Charakteristisches haben, sondern nur der Ausdruck einer gesteigerten Thätigkeit des Herzmuskels sind. Diese letztere ist entweder eine Folge der directen mechanischen Reizung des Muskels durch das eingeführte Instrument oder es findet eine reflectorische Erregung des Herzens durch Reizung der sensiblen an der Innenfläche des Herzens befindlichen (Vagus) Fasern statt.

Versuch 8 am 21/8., als Beispiel für ein gleichzeitig an den Aortenklappen, der Mitral- und Tricuspidalklappe vorgenommenes Experiment.

Grosser weisser Hund, curarisirt; Carotis mit dem Kymographion verbunden. Druck 140 Mm. Die Curve zeigt keine Veränderungen des Mitteldrucks, auch keine auffallenden Veränderungen des Pulses nach den in Intervallen von 5—10 Minuten vorgenommenen Operationen an den einzelnen Klappen; nur nach der zuerst vorgenommenen Durchstossung der Aortenklappen treten während einer Minute Erregungspulse ein, wobei der Druck zwischen 140 und 148 Mm. schwankt. Hierauf wird zweimal, anscheinend mit gutem Erfolge, an der Tricuspidalis und einmal, ebenfalls mit Erfolg, an der Mitralis experimentirt. Der Druck sinkt nun, erhält sich aber constant auf 136 Mm. Der Tod erfolgt nach 1 1/2 stündiger Dauer des Versuchs durch Athmungssuspension. Die Section ergibt Folgendes: Das Herz zeigt auf der Vorderfläche des linken und rechten Ventrikels leichte Sugillationen. Die hintere und linke Aortenklappe sind blutig suffundirt und jede ist einmal durchlöchert. Das grössere Loch befindet sich in der hinteren Klappe. Ueberall in den Sinus Valsalvae und auf den Klappen lagern entfärbte Fibrinniederschläge. Das vordere Segel der Mitralis zeigt ausser blutiger Verfärbung einen Einriss, der sich in der Mitte des freien Randes etwa 1/2 Ctm. in das Gewebe der Klappe erstreckt. Ein Sehnenfaden des vorderen Papillarmuskels ist abgerissen; der Muskel selbst zeigt starke Hämorrhagien unter dem Endocard. Auch auf der Tricuspidalis finden sich kleine Blutungen und zwei Sehnenfäden des hintern Segels sind durchtrennt.

Aus den eben mitgetheilten Experimenten lässt sich der Schluss ableiten, dass selbst hochgradige Zerstörungen der Klappenventile keinen sichtlichen Einfluss auf den arteriellen Druck haben, ja dass gleich nach der Operation der Druck eher etwas gesteigert sein kann, was aber vielleicht von einer mit der Manipulation im Herzen untrennbar verbundenen mechanischen Reizung des Herzmuskels oder von einer reflectorischen Erregung der Vasomotoren abhängt. Die Versuche an Kaninchen, welche rein mechanische Läsionen gesetzt haben, beweisen auch, dass selbst späterhin, wenn das Thier sich unter annähernd normalen Lebensbedingungen befindet, der Druck keine Verminderung erleidet. Dieses Resultat beweist, dass unsere obige aprioristische Erörterung über die Folgen einer plötzlichen Zerstörung der Klappen einen Fehlschluss enthält, und in der That lehren dies auch genauere theoretische Erwägungen.

Die Widerstände für den Kreislauf, welche sich in gewissen Krankheiten entwickeln, sind allmählich wachsende und sie fordern darum eine entsprechend vermehrte Leistung des Herzmuskels. Wir wissen ferner, dass jede vermehrte Arbeit eines Muskels auch einen stärkeren Blutzufluss zu demselben zur Folge hat, und dass

er in Folge dieser besseren Ernährung hypertrophirt. Es führt demnach nur eine dauernde Mehrleistung des Herzens zu einer Vermehrung seiner muskulösen Elemente, einer plötzlichen Mehrforderung an Arbeit muss aber durch andere Einrichtungen begegnet werden. Diese sind in der That vorhanden; denn es ist bekannt, dass jedes muskulöse Organ einer bei weitem grösseren Kraftentwicklung, einer Arbeitsleistung, fähig ist, die die normale um das mehrfache übertreffen kann. Dieser Reservevorrath, um teleologisch zu reden, ist nöthig, um den in Bezug auf Quantität so variablen Anforderungen, welche an ein Organ gestellt werden, nachkommen zu können. Wenn ein solcher Kraftvorrath schon jedem anderen Organe zu Gebote stehen muss, damit bei gesteigerten Ansprüchen keine Störung eintritt, so muss dies noch viel mehr mit dem Herzmuskel der Fall sein, dessen Thätigkeit und Arbeitsleistungen sich innerhalb der weitesten Grenzen bewegen. Wie verschieden ist die Arbeit desselben Muskels bei ruhiger Körperlage, beim Aufrichten, bei Muskelarbeit, beim Bergsteigen, wie schnell muss er sich den veränderten Verhältnissen mit seinen Leistungen anpassen; denn in allen Fällen müssen die Druckverhältnisse annähernd dieselben sein, wenn nicht die Lebensbedingungen des Organismus auf das Wesentlichste verändert sein sollen. Den plötzlich erhöhten Widerständen entspricht eine bis zu gewissen Grenzen proportionale Mehrarbeit des Herzens, welche von den disponiblen Beständen geleistet wird.[1])

Wir ersehen nun aus unseren Versuchen, dass dieser Reservevorrath ein ganz bedeutender sein muss, da er selbst die hochgradigsten, durch Verletzungen der wichtigsten Ventile gesetzten, Störungen sofort auszugleichen vermag.

Wenn auch Anfangs- und Enddruck sich gleich nach dem Versuche erheblich ändern können, so bleibt der Mitteldruck doch ausserordentlich constant, und nachdem die erste Erregung vorüber ist, zeigt sich die Wirkung des Eingriffes als verschwindend klein, selbst für die Pulscurve. Sogar bei so complicirten Klappenfehlern, wie in Versuch 8, ist kein erheblicher Druckunterschied am Ende des Experimentes zu constatiren.

Selbst aber, wenn man den von mir angetretenen Beweis, dass Klappenverletzungen keine Veränderung des Blutdrucks bewirken,

1) Ich habe geglaubt, bei dieser Erörterung die feinen, so complicirten Regulationsverhältnisse des Druckes, die pressorischen und depressorischen, sowie die vasomotorischen Nerveneinflüsse ausser Acht lassen zu dürfen, obwohl sie wahrscheinlich bei den oben erwähnten Vorgängen eine bedeutende Rolle spielen.

für die Mitralis und Tricuspidalis als zweifelhaft ansieht, weil trotz der constatirten Verletzungen der Klappensegel dieselben eine Schliessung des Ostiums noch bewirkt haben könnten, so lässt sich der eben erwähnte Einwand doch nicht gegenüber den Versuchen an den Aortenklappen geltend machen; denn wenn diese Löcher innerhalb der den Klappenschluss bewirkenden Partien aufweisen, wenn die Folgen einer Insufficienz (Dilatation und Hypertrophie des linken Ventrikels) im weiteren Verlauf auftreten, so hat eben sicher eine Schlussunfähigkeit der Klappe bestanden und es sind der Herzarbeit plötzlich sehr erhöhte Widerstände erwachsen.

Dasselbe, was von der Insufficienz der Klappen gilt, gilt auch von der Stenose der Ostien. Jeder Versuch, bei dem ein Instrument in das Herz eingeführt wird, stellt ja die Verhältnisse her, wie sie bei Verengerung eines Ostium platzgreifen und liefert eine Stenose, die von dem Umfang des eingeführten Instrumentes und von der Weite der Oeffnung abhängt.

Führt man bei Kaninchen sehr dicke Sonden, bei Hunden Katheter von gewissem Caliber in das Herz ein, so wird das Ostium venosum dextrum oder sinistrum doch sicher mehr oder weniger verengert und trotzdem bleibt der Druck völlig unbeeinflusst. (Ja man kann, beiläufig gesagt, nicht einmal durch Auscultation ein Stenosengeräusch am Herzen constatiren.) Wenn man einen Katheter, an dessen unterem Ende eine kleine Gummiblase befestigt ist, in das Herz schiebt und innerhalb des Ostium durch Lufteinblasen in den Katheter die Blase beliebig weit auftreibt, so gehört schon eine sehr bedeutende Verlegung des Ostium oder des Vorhofs (rechts) dazu, um den Druck merklich sinken zu lassen.

Ich verweise hierbei nur auf die von Cohnheim und Welch über das Lungenödem angestellten Versuche, die das eben Gesagte auf das Eclatanteste erhärten. Selbst wenn diese Forscher bedeutende Partien des Herzmuskels (im Vorhof oder linken Ventrikel) durch Abklemmen an der Contraction verhinderten, ja selbst wenn sie die Hälfte des Raumes der Höhle und noch mehr auf diese Weise verschlossen, gelang es ihnen nicht den arteriellen Druck herabzusetzen.

Alle diese Experimente beweisen, dass die Reservekraft des Herzens eine ganz enorme ist und dass sie die normale Arbeitsleistung um ein Vielfaches überbieten kann.

Die erste Frage ist also dahin zu beantworten, dass selbst hochgradige Zerstörungen der Klappen und grosse in den Kreislauf eingeschaltete Widerstände (Verengerung

der Ostien), den arteriellen Druck nicht zu beeinflussen vermögen, dass also die Compensation sofort eintritt und dass dies Verhältniss der Wirkung der latenten Reservekräfte des Herzmuskels zuzuschreiben ist. Es ist also experimentell festgestellt, dass Compensationseinrichtungen am Herzen bestehen, welche plötzlich eintretende Gleichgewichtsstörungen der Circulation (selbst hohen Grades) erfolgreich auszugleichen im Stande sind.

Die hier vorgeführten Thatsachen stehen in bestem Einklange mit den Resultaten der von Lichtheim[1]) über die Störungen des Lungenkreislaufs angestellten Experimente.

Nun könnte aber der Einwand gemacht werden, dass das Gleichgewicht nur kurze Zeit erhalten bleibt, dass bereits nach kurzer Dauer der (vorläufigen) Compensation, ehe sich eine Hypertrophie ausbilden könne, eine Erlahmung der übermässig angestrengten Kräfte eintrete, und dass dann ein rapides Sinken des Druckes erfolge oder dass die sich frei bewegenden Thiere nach der Operation bald die Folgen der Verletzung der Klappen, nämlich Circulationsstörungen, aufweisen müssten.

Gegen diese Annahme sprechen viele Experimente und namentlich wieder die Versuche an den Aortenklappen der Kaninchen, die eine rein mechanische Verletzung ohne Endocarditis davongetragen hatten.

Von 4 gleichzeitig operirten grossen Kaninchen (Versuch 9—12), die nach der Operation eclatante Symptome des Gelingens der Versuche zeigten, wurde eins bei bestem Wohlsein 6 Wochen nach der Verletzung zum Object eines vivisectorischen Versuchs gemacht, welcher einen Einblick in die Verhältnisse am Herzen und an den grossen Gefässen, die als Folgen einer Aortenklappeninsufficienz auftreten, gewähren sollte. Die drei anderen Thiere befinden sich noch jetzt, nach 8 Monaten am Leben und zeigen alle Erscheinungen des Klappenfehlers in hohem Maasse ohne jede Compensationsstörung.

Von den Experimenten an Hunden erwähne ich folgende, welche beweisen sollen, dass die Reservekraft des Herzens auch längere Zeit ausreicht, vermehrte Widerstände zu überwinden, bis sich die Hypertrophie allmählich entwickelt.

Versuch 13. Einem schwarzen Dachshunde werden am 5. September die Aortenklappen durchstossen. Es zeigt sich ein deutlicher Pulsus

---

1) Die Störungen des Lungenkreislaufs. Berlin 1876.

celer, und man hört ein diastolisches Geräusch am unteren Theile des Brustbeins. Der Hund befindet sich wohl, das Geräusch wird allmählich schwächer, ohne jedoch ganz zu verschwinden.

Ende November wird der Hund traurig; am 6/12. wird er todt im Stalle gefunden. Die Section ergibt ein Loch, etwa linsengross, im hinteren Segel der Aorta, zahlreiche Excrescenzen in der Umgebung derselben; die beiden anderen Klappen sehen wie angenagt aus, zeigen ebenfalls ganz kleine Defecte und reichliche Auflagerungen kleiner Fibrinknötchen. Der linke Ventrikel mit dem eines annähernd gleich grossen Hundes verglichen zeigt eine sehr mässige Hypertrophie und geringe Dilatation nebst deutlicher Abplattung des Papillarmuskels (s. Versuch 5). Zahlreiche Embolien in den Nieren, der Milz; ein erbsengrosser Erweichungsherd findet sich im Centrum ovale der rechten Hirnhemisphäre.

Versuch 14 am 13/8. Einem grossen gelben Hunde werden die Aortenklappen durchstossen, dann wird die Mitralis zweimal gefasst und durchrissen und ein kleines Stückchen des gefassten Gewebes herausbefördert. Man hört sofort ein lautes systolisches Geräusch an der Herzspitze, aber nirgends ein diastolisches. Durch kurze Zeit ist die Herzaction sehr unregelmässig. Am 9/10. ist das Thier auffallend matt, reagirt nicht auf Anrufen; am 11/10. wird es todt gefunden. Die Section ergibt als Todesursache ein sehr hochgradiges Lungenödem. Die Lungen sind derb, lufthaltig, dunkelbraunroth. Das Herz zeigt den linken Ventrikel entschieden dilatirt. Die Breite des Herzens beträgt 80 Mm. davon kommen 60 Mm. auf den linken Ventrikel. Der Wandungsdurchmesser des linken Ventrikels beträgt an der dicksten Stelle 14 Mm. (also deutliche Hypertrophie). Der Papillarmuskel ist deutlich abgeplattet. Der linke Vorhof ist etwas weiter als normal; die Dicke des rechten Ventrikels beträgt fast 5 Mm. Die Aortenklappen sind hochgradig zerrissen, mit auffallend spärlichen Excrescenzen versehen. Das vordere Segel der Mitralis zeigt einen linsengrossen Defect am freien Rande, während einige kleine Einrisse sich am hinteren Segel befinden, an welchem auch ein Sehnenfaden durchrissen ist. Das hintere Segel zeigt keine, das vordere zahlreiche weissgelbe Auflagerungen. Die Einmündungsstellen der Coronarvenen im rechten Vorhofe sind auffallend weit. In den übrigen Organen zeigen sich keine bemerkenswerthen Veränderungen.

Versuch 15. Bei einem mittelgrossen, gelbbraunen Hunde wird an der Tricuspidalis experimentirt. Es tritt ein lautes systolisches Geräusch auf, welches am stärksten am unteren Theile des Sternum zu vernehmen ist. Am 2/9. stirbt der Hund, welcher sich ganz wohl befunden hat, plötzlich unter Convulsionen und Secessus faecium.

Section an demselben Tage: Herz im ganzen sehr schlaff, rechts eher etwas weiter als normal. Der rechte Vorhof zeigt an seiner hinteren Fläche einen langen, cylindrischen, rothgelben Thrombus, der mit der Wandung fest verwachsen, rund und glatt ist. Wird er abgelöst, so erscheint die Innenfläche des Vorhofs rauh, glanzlos. (Dieser Thrombus entspricht der Lage nach der Stelle, an welcher das Valvulotom die Herzwand beim Operiren insultirt hatte.) Das hintere Tricuspidalissegel

ist am freien Rande 6 Mm. weit eingerissen; die Rissstelle zeigt sich rings umgeben von kleinen gelbröthlichen Knötchen, welche sich leicht ablösen lassen; die anderen Segel der Klappe sind frei. Die Lungen sind wenig lufthaltig, wenig blutreich, auf der Pleura einige kleine Hämorrhagien. Nieren fest, derb, nicht cyanotisch, zeigen bei der mikroskopischen Untersuchung zahlreiche Blutergüsse in die Malpighischen Kapseln. In der Blasenschleimhaut einige kleine Hämorrhagien.

Diese Versuche genügen wohl, um zu zeigen, dass meine oben ausgesprochene Behauptung, es seien die Compensationskräfte des Herzens genügend, um bis zur Ausbildung der Hypertrophie der gesteigerten Arbeitsleistung bis zu einem gewissen Grade obzuliegen, richtig sind.

Es erhebt sich nur die Frage, welches die Wirkung der geänderten Gleichgewichtsverhältnisse für das Herz ist. Bildet sich zuerst Hypertrophie oder Dilatation aus? Die oben erörterte Frage gibt eben hier Antwort. Es ist nicht wie man bisher annahm die Hypertrophie das Primäre und die Dilatation secundär, sondern das Verhältniss ist umgekehrt, wie die Wirkungen der hier geschilderten, plötzlich eintretenden, Kreislaufsstörungen beweisen. Denn da eine Hypertrophie, die Folge gesteigerter Arbeitsleistung, sich doch erst allmählich ausbilden kann, eine Dilatation aber die erste Folge einer erhöhten Füllung der Herzhöhlen ist, sei es durch vermehrten Zufluss während ihrer Ausdehnung, sei es durch erschwerten Abfluss während ihrer Contraction, so ist ohne Weiteres klar, dass sich an jede irgendwie durch einen Klappenfehler bewirkte Veränderung die Blutcirculation im Herzen eine Erweiterung der in Mitleidenschaft gezogenen Höhle anschliessen muss. Da wir aber constatirt haben, dass die Kraftvorräthe im Herzen die gesteigerte Arbeit sofort zu leisten vermögen, d. h. dass sie auch eine vermehrte Blutmenge während der Systole mit der früheren Beschleunigung auszutreiben im Stande sind, so unterscheidet sich die von mir als das Primäre ausgesprochene Dilatation doch wesentlich von dem pathologischen Zustande, den wir sonst als Dilatation zu bezeichnen pflegen. Während diese letztere einer dauernden Vergrösserung der betreffenden Herzhöhle, auch während der Systole, entspricht, ist erstere nur der Ausdruck einer stärkeren Füllung und deshalb grösseren Ausdehnung der Höhle während der Diastole. Es handelt sich also in dem einen Falle um eine constante, absolute, in dem anderen um eine relative Erweiterung; der ersteren geht die Hypertrophie voran, der letzteren folgt sie.[1])

[1]) Klinisch ist die constante Dilatation durch auffallende Kleinheit des

Nachstehende Experimente an Kaninchen mögen die eben aufstellten Behauptungen erhärten:

Versuch 16. Weisses Kaninchen. Aortenklappen am 7/9. durchstossen. hr deutliche Symptome einer Aortenklappeninsufficienz werden durch n Puls und die Auscultation geliefert.

Vivisection am 10/9. Das Herz sehr erweitert, namentlich im linken »schnitte, zieht sich kräftig und energisch zusammen. Die grossen efässe, namentlich der Aortenbogen, sind stark dilatirt, der ztere mit den von ihm abgehenden Gefässen steht sehr hoch, er ist tschieden länger als normal und darum stärker gekrümmt. Starke Pultion aller, sonst kaum sichtbarer, Arterien; die Cruralis verläuft schlängelt und streckt sich bei jeder Herzsystole. Man constatirt ein deutendes diastolisches Schwirren am Anfangstheil der Aorta, namenth aber über dem ganzen linken Ventrikel. Der Spitzenstoss ist sehr bend, die systolische Locomotion des Herzens sehr ergiebig.[1])

Die Section ergibt: Hintere und linke Aortenklappe durchossen. Der linke Ventrikel ausserordentlich weit, die Kammerscheideand ragt so in den rechten hinein, dass derselbe kaum als Appendix scheint. Der Vergleich mit dem Herzen eines gleich grossen Kaninens ergibt, dass bei letzterem die Höhle des linken Ventrikels etwa n die Hälfte kleiner ist. Der Papillarmuskel ist sehr abgeplattet, e Wandung des linken Ventrikels in der Mitte der Höhle etwa um $^1/_2$ Mm. ker als der zum Vergleich dienende; auffallend dünn (obwohl ja ts hier eine Verdünnung der Musculatur besteht) ist sie an der Herzitze.

Versuch 17. Grosses schwarzweisses Kaninchen wird am 15/5. operirt d es treten sofort ausgesprochene Symptome von Insufficienz der Aortenappen auf.

Die am 14/6. vorgenommene Vivisection ergibt ganz dieselben Bende wie in dem eben geschilderten Experimente, nur sind alle Erscheingen noch bedeutend prägnanter. Die Section constatirt eine wahrhaft lossale Erweiterung des linken Ventrikels, welcher an der itze ein vollständiges Herzaneurysma zeigt. Auch hier ist das ptum sehr stark in den rechten Ventrikel hineingetrieben d der vordere Papillarmuskel der Mitralis sehr abgeplattet. ieser letztere zeigt durchweg eine weissgraue Verfärbung, eine ebenlche zeigt sich an der Innenfläche der Herzspitze.

Die Dicke der Wand des linken Ventrikels ist von der Basis nach r Spitze gemessen: 7, 5, 2 Mm. Ein normales Kaninchen von derlben Grösse zeigte folgende Maasse: $5^1/_2$, 4, 3 Mm.

Die mikroskopische Untersuchung des Papillarmuskels ergibt

---

ilses bei nachweisbarer Verbreiterung des Herzens charakterisirt, da en hier das Herz nicht mehr die ganze Inhaltsmenge auszutreiben vermag, e Muskelcontraction also keine maximale ist. Dies ist der Fall bei dem sonannten Arbeiterherz.

1) Ich weise hier darauf hin, wie sehr diese Experimente die Gutbrod-Skodahe Theorie von der Entstehung des Spitzenstosses zu stützen geeignet sind.

eine ausserordentlich starke Vermehrung des Bindegewebes in seiner Substanz; in der Nähe der Insertionen der Sehnenfäden besteht er fast nur aus Bindegewebe.

Diese Versuche zeigen, dass zuerst eine Erweiterung der Höhle durch Zurückstauung eintritt, an die sich eine wachsende Hypertrophie anschliesst, ohne jedoch die Dilatation ausgleichen zu können. Wahrscheinlich findet der Ausgleich um so eher statt, je länger die Thiere nach dem Versuche leben, da die Rückstauung um so geringer ausfallen muss, je dicker und resistenter die Wandung der Höhle ist.

Interessant ist die constatirte aneurysmatische Erweiterung der Herzspitze und die Abplattung und bindegewebige Entartung des Papillarmuskels der Mitralis, als Zeichen des bedeutenden Effectes, welchen das regurgitirende, unter hohem Drucke stehende Blut, an den seinem Anprall direct ausgesetzten Punkten ausübt. Diese letztere Erscheinung ist von gewisser Wichtigkeit für das Verständniss der gleichen Beobachtungen in der menschlichen Pathologie und sie verdient eine eingehendere Würdigung, die ihr weiter unten zu Theil werden wird.

Es ist hier vielleicht am Platze, darauf hinzuweisen, dass erst mit dem experimentell gelieferten Nachweise einer bedeutenden, sogleich platzgreifenden Compensationsfähigkeit des Herzens das mechanische Verständniss des Zustandekommens einer Hypertrophie des Herzmuskels eröffnet ist. Es bezieht sich die nachfolgende Deduction nur auf die Hypertrophien, welche in Folge von Klappenfehlern eintreten, nicht auf diejenigen, welche Folge anderweitiger Veränderungen am Circulationsapparate sind, obwohl man bei näherer Betrachtung das hier Gesagte auch auf diese Fälle ohne Zwang beziehen könnte.

Denken wir uns einen Klappenfehler irgend welcher Art — etwa eine Insufficienz der Aortenklappen plötzlich entstanden (ein Fall, der bei hochgradiger, ausgebreiteter Endocarditis wohl möglich ist) —, so ist die Folge eine Mehrforderung von Arbeit für den linken Ventrikel. Kann derselbe — wir sehen von dem vorher erhärteten Factum, dass der Druck auch nach hochgradigen Klappenzerstörungen sich nicht ändert, ab — die erhöhte Arbeit ohne Hypertrophie nicht leisten, so wird die Folge davon sein, dass die auszutreibende grössere Blutmenge eine geringere Beschleunigung erhält, dass also ein niedrigerer, arterieller Mitteldruck sich einstellt, der nach gewissen Schwankungen, nachdem der Ausgleich in allen Theilen des Systems vor sich gegangen ist, ein

auernder wird. Besonders niedrig würde derselbe in Fällen von
nsufficienz der Aortenklappen sein, weil hier nicht nur der An-
angsdruck (wegen der geringeren Beschleunigung, die das Herz
er grösseren Blutmenge zu ertheilen vermag), sondern auch der
nddruck (wegen der Regurgitation) hochgradig erniedrigt sein muss.

Sinkt aber der arterielle Druck so bedeutend, so wird der Herz-
nuskel natürlich schlechter ernährt (da das Blut langsamer
trömt) und es kann demgemäss, da zum Zustandekommen
iner Hypertrophie doch gute Ernährungsverhältnisse
othwendig sind, eine solche unter den gegebenen Verhältnissen
icht eintreten. Da also, wie erwähnt, das Herz nicht nur nicht
esser, sondern sogar schlechter ernährt wird, als bisher, so würde
us den veränderten Verhältnissen eher eine Schwäche des Herzens
eine absolute Dilatation) resultiren; kurz es würde ein Circulus
itiosus schlimmster Art zu Stande kommen, da die Dilatation natür-
ch den arteriellen Druck und damit die Ernährungsverhältnisse des
Ierzmuskels wiederum herabsetzen würde.

Wir sehen also, dass nach den gewöhnlichen und gebräuch-
ichen Annahmen die Entstehung einer Herzhypertrophie kaum auf-
eklärt werden kann. Eine Erklärungsmöglichkeit liegt erst vor,
venn wir die Resultate unserer Experimente heranziehen.

Da nämlich, wie wir oben nachgewiesen haben, das Herz hoch-
radige Compensationsvorrichtungen besitzt, so wird eine
lötzlich eintretende Störung an den Klappen und Ostien durch
Ieranziehung dieser latenten, disponiblen Kräfte sofort aus-
eglichen. Es sinkt also der Druck nicht, die Ernährung bleibt
lieselbe wie in normalen Verhältnissen und es tritt, da ja zu
edem normal ernährten, stärker arbeitenden Muskel ein
rösserer Blutzufluss stattfindet, nun nothwendigerweise eine Hyper-
rophie ein.

Diese Erklärung lässt sich auch auf die Fehler an den venösen
)stien und auf die allmählich eintretenden Störungen anwenden,
bwohl ich des leichteren Verständnisses halber als Beispiele die
ochgradigsten Veränderungen gewählt habe.[1])

Nachdem wir durch Betrachtung der aufgeführten Resultate über
lie Art der Ausgleichung plötzlich gesetzter Widerstände für den
Kreislauf und ihre nächsten Folgen einen gewissen Aufschluss ge-
vonnen haben, ist es nöthig, die Ausgänge derjenigen experimentell

1) Ich verkenne nicht, dass die feineren Regulationsvorrichtungen, deren
Effect die jeweilige Blutdruckgrösse ist, hier ebenfalls eine wichtige Rolle spielen
nd dass man mit der eben gegebenen einfachen Darstellung nicht überall auskommt.

gesetzten Störungen zu betrachten, deren klinische Symptome nicht so prägnant waren.

Folgendes sind in kurzem die Daten über Verlauf und Ausgänge dieser Versuche, wenn wir von den Experimenten an Kaninchen absehen und nur sicher anatomisch constatirte Veränderungen rubriciren.

Versuch 18 und 19. (No. III ist schon unter XV erwähnt.) Von drei Versuchsthieren, denen Verletzungen an der Tricuspidalis beigebracht waren, starb No. III nach 7, No. II nach 14 Tagen, No. I wurde nach 90 Tagen getödtet.

Bei No. I wurde bei der Section ein über stecknadelkopfgrosses Loch im medialen Klappensegel constatirt, welches in der Umgebung zahlreiche Fibrinniederschläge zeigte. Sonst waren keine Veränderungen zu constatiren.

No. II zeigte das hintere Segel der Tricuspidalis mit äusserst zahlreichen hirsekorngrossen, fibrinösen Vegetationen bedeckt, sonst keine auffallenden anderweitigen Veränderungen. Die Todesursache war nicht zu constatiren. (Vielleicht kann man auch für diesen Fall dieselbe Erklärung herbeiziehen, die im nächsten Experiment [bei Versuch No. III] von mir versucht wurde.)

No. III starb plötzlich. Bei anscheinendem Wohlbefinden war der Hund vor seine Hütte getreten, als er plötzlich unter Convulsionen und Secessus faecium (siehe Versuch 15) hinstürzte und verendete.

Die Section ergab, dass das hintere Segel der Tricuspidalis 6 Mm. weit eingerissen war. (Den übrigen Befund siehe oben.)

Der erste Fall kann bei Betrachtung der Folgen einer Tricuspidalisverletzung wohl ausscheiden, da die Verletzungen nicht sehr bedeutende waren, beim zweiten Falle ist es fraglich, ob die Todesursache durch die Endocarditis der Tricuspidalis gegeben war, beim dritten jedoch scheint mir das Verhältniss zwischen Verletzung und Tod klarer zu liegen.

Es ist wohl möglich, dass in diesem Experimente der Tod durch Anämie des Gehirns und der Lungen, deren Ursache die hochgradige durch Spaltung der Klappe bedingte Insufficienz derselben gewesen sein dürfte, erfolgt ist. Für diese Annahme könnten die plötzlichen Convulsionen, an die sich der Exitus letalis unmittelbar anschloss, verwerthet werden. Es ist ja bekannt, dass nicht selten bei hochgradigen Herzfehlern oder bedeutender Atherose der Hirnarterien plötzliche Todesfälle beobachtet werden, für die die Section keine andere Erklärung als eine plötzliche, durch Functionsunfähigkeit des Herzens eingetretene Anämie des Gehirns, geben kann.

Ich verkenne nicht, dass diese Deutung in den vorliegenden beiden Fällen, namentlich für den ersten (No. II) etwas gewagtes

hat, und werde versuchen in weiteren Experimenten der interessanten Frage näher zu treten, in welcher Weise Insufficienzen der Tricuspidalis höheren Grades compensirt werden können und ob dies überhaupt der Fall ist, da vor dem Ostium venosum dextrum ausser dem kraftlosen rechten Vorhofe ja kein musculöser Herzabschnitt gelegen ist, welcher die Folge einer Störung an genannter Stelle durch erhöhte Arbeit so auszugleichen vermag, wie es bei Fehlern am Ostium aorticum der linke Ventrikel und bei Störungen am Ostium ven. sin. der rechte Ventrikel im Stande ist.

Von den Ausgängen der anderen Klappenverletzungen scheint mir Folgendes erwähnenswerth wegen der Erklärungsversuche, die sich an die Beobachtungen anknüpfen lassen. Da von allen zu den Experimenten benützten Thieren nur zwei, die annähernd gleiche Klappenverletzungen erlitten hatten, unter den Erscheinungen eines ausgeprägten Lungenödems starben, so ist es nicht uninteressant nachzuforschen, ob diese Erscheinung eine rein zufällige oder mit der Verletzung in gewissem Zusammenhang stehende ist.

Fall I ist bereits oben (Versuch 14) geschildert. Einem grossen gelben Hunde werden die Aortenklappen und die Mitralis operirt. Er stirbt nach 44 Tagen unter den Symptomen eines hochgradigen Lungenödems, ohne dass er vorher mit Ausnahme der zwei letzten Tage seines Lebens irgendwie auffallende Krankheitserscheinungen dargeboten hätte. Die Section ergibt ziemlich bedeutende Verletzungen an den Aortenklappen und hochgradige Zerstörungen an der Mitralis, geringe Hypertrophie des linken Ventrikels. Die Lunge ist braunroth, derb, sehr stark ödematös; sie bietet ein ganz abweichendes Bild von dem Lungenbefunde in den anderen Fällen. (Es kann kein Zweifel bestehen, dass hier eine braune Induration in ausgesprochener Weise vorliegt.)

Der zweite Fall ist folgender:

Versuch 20. Einem mittelgrossen schwarzen Hunde werden die Aortenklappen und die Mitralis operirt. Er stirbt nach 8 Tagen unter den Erscheinungen eines hochgradigen Lungenödems. Die Section ergibt keine Vergrösserung, keine Hypertrophie des Herzens. Der rechte Vorhof und Ventrikel sind mit einem grossen, speckigen Gerinnsel erfüllt, welches mit der Wand fest verfilzt ist. Die linke und die hintere Aortenklappe ist dicht am Sinus Valsalvae zerrissen; in dem Sinus befinden sich reichliche, krümliche, gelbe Fibrinniederschläge. Mehrere Sehnenfäden des vorderen und hinteren Mitralissegels sind zerrissen, eben so zeigt sich eine Durchtrennung des vorderen Papillarmuskels der Mitralis.

Beiden eben erwähnten Fällen ist gemeinsam eine Insufficienz der Aortenklappen und der Mitralis, in beiden findet

sich eine acute Blutüberfüllung in den Lungen, die sich durch ein hochgradiges Oedem charakterisirt, während in dem einen Falle sogar eine chronische Blutstauung in den Lungen bestanden haben musste, die sich durch die manifeste braune Induration erkennen liess. Die Erklärung dieser Veränderung des Lungengewebes welche sich auch in dem oben citirten Falle von Klebs constatiren liess, ist eine so einfache, dass ich von einer solchen wohl absehen kann; nur darauf möchte ich hinweisen, dass das Zustandekommen der Induration in relativ kurzer Zeit wohl der Complication der Insufficienz der Mitralis mit der Insufficienz der Aortenklappen zuzuschreiben ist, welche es gestattete, dass der diastolisch von zwei Seiten gefüllte, also stärker erweiterte linke Ventrikel auch bei seiner Systole relativ mehr Blut in den linken Vorhof zurückwerfen konnte.

Da nun zweifellos der linke Ventrikel in Folge der bestehenden Störung an den Aortenklappen eine höhere Arbeit zu leisten hatte als sonst, so ist es leicht erklärlich, dass er unter den bestehenden Verhältnissen auch eher ermatten musste und dass die Ueberfüllung des Lungenkreislaufes bei einer Abnahme der Arbeitsgrösse des linken Ventrikels, bei einer eintretenden Insufficienz des Herzmuskels, zu Lungenödem führen musste.

Noch beweisender für die letztere Annahme scheint mir der zweite Fall zu sein, in dem 8 Tage nach Anstellung des Experimentes ein plötzliches Lungenödem auftrat, ohne dass das Versuchsthier vorher irgend welche Symptome einer Compensationsstörung dargeboten hatte.

Berücksichtigen wir hier die hochgradigen Veränderungen an den Klappen der Aorta und an den Segeln, sowie an dem Papillarmuskel der Mitralis, berücksichtigen wir den Mangel einer Hypertrophie des linken Ventrikels, so ist es klar, dass der Herzmuskel, trotzdem ihm eine grössere Arbeitsleistung aufgebürdet war, doch wohl schlechter als in der Norm ernährt worden ist (da sich sonst in acht Tagen eine Hypertrophie schon hätte ausbilden können) und dass der Grund zu dieser schlechteren Ernährung in der Zerstörung der Mitralklappe gesucht werden muss. Erkennt man diese Erörterung als wahrscheinlich an, so ist auch das Zustandekommen des Lungenödems erklärlich; denn wir wissen ja aus den Untersuchungen von Cohnheim und Welch, dass die Entstehung des Lungenödems abhängt von einer ungleichmässigen Leistung der beiden Ventrikel, und zwar so, dass der linke Ventrikel plötzlich leistungsunfähig wird, während der rechte ungestört das ihm

fliessende Blut in die Lungen einpumpt. Dieses Postulat ist in
iseren Fällen wohl erfüllt worden, denn aus den angegebenen
ründen ist es wahrscheinlich, dass der linke Ventrikel zuerst
istungsunfähig geworden ist, und dass die wegen der Insuffi-
enz der Mitralis ohnehin schon bestehende Blutüberfüllung
:r Lunge ein begünstigendes Moment dafür abgegeben hat,
iss die Folgen, selbst einer relativ geringen Schwäche des linken
entrikels, schon sehr hochgradige waren. — Sei es nun, dass man
ese Erklärungen, die sich so gut mit den Versuchen von Cohn-
eim und Welch vereinigen lassen, acceptiren will oder nicht,
denfalls liefern die citirten Experimente den Beweis, dass die Com-
nation von Insufficienz der Aortenklappen mit Insufficienz der Mi-
alis, wenn beide Störungen einen gewissen Grad erreichen, ganz
ıverhältnissmässig schwerere Widerstände für den Kreis-
uf bietet, dass sie weit schneller das Leben bedrohen, als die reine
.complicirte Aorteninsufficienz; eine Thatsache übrigens, die man
ırch klinische Erfahrung schon längst klargestellt hatte.

Es bleibt ferner, mag man diese Deutung des Lungenödems als
:htig anerkennen oder nicht, das Factum immerhin erwähnenswerth,
.ss von allen Versuchsthieren nur die beiden, die eine Combi-
.tion von Verletzung der Aortenklappen mit Zerstörungen an der
itralis darboten, an plötzlich auftretendem, wohlcharakterisirtem
ıngenödem gestorben sind, und nicht minder scheint mir das Vor-
.ndensein der braunen Induration in dem einen Falle als Pen-
nt zu dem gleichartigen Experimente von Klebs von gewissem
teresse.

Es ist vielleicht nicht unangemessen die Erörterung über die
ompensationsfähigkeit des Herzmuskels mit einer kurzen
:hilderung zweier in jüngster Zeit zur Section gekommener Fälle
ıs der menschlichen Pathologie zu beschliessen, die auf das schla-
:ndste beweisen, welche grossen inneren und äussen Wider-
ände der Herzmuskel zu überwinden vermag.

Eine 72jährige Frau, die die Erscheinungen eines mässigen
mphysems mit hochgradigem Bronchialkatarrh aufwies, liess keine
bnormität des Pulses erkennen. Die Arterie war zwar etwas
:rdickt, aber die Füllung war eine mässige, die Spannung eher
ne etwas über die Norm erhöhte und die Schlagfolge war
ıe durchaus regelmässige. Die Urinquantität war nicht ver-
indert.

Die Obduction der ohne Zeichen einer venösen Stauung unter
nehmenden Athembeschwerden verstorbenen Patientin ergab hoch-

gradige Veränderungen des Herzmuskels. Derselbe war so von bindegewebigen Schwielen durchsetzt, dass man keinen Schnitt in die Muskelwand, namentlich des linken Ventrikels machen konnte, ohne eine Anzahl fester, derber, weissgelber Narben freizulegen.

Trotz dieser bedeutenden inneren Widerstände, welche eine solche Beschaffenheit des Herzmuskels den Contractionen des Herzens bieten musste, hatten sich am Pulse keinerlei wesentliche Abweichungen von der Norm gezeigt, namentlich war die Spannung nicht erniedrigt.

Ein zweiter Fall [1]) betrifft einen relativ kräftigen Mann im mittleren Lebensalter, der ausser Verdichtungserscheinungen auf der linken Lunge keine anderweitigen hervorragenden Krankheitssymptome darbot; namentlich waren Symptome von Herzschwäche nicht vorhanden. Der Puls war regelmässig, die Spannung eine mittlere.

Hier deckte die Section einen Mediastinaltumor auf, der die vordere Fläche des Herzens bedeckte und zwischen Herz und linke Lunge tief hineingewachsen war. Mit dem Herzen und der Lunge war er untrennbar verbunden und zwar zeigte es sich beim Einschneiden, dass er durch den Herzbeutel hindurchgedrungen und dass er an vielen Stellen in den Herzmuskel tief hineingewachsen war.

Es ist klar, dass hier eine ausserordentlich hochgradige Behinderung der Contraction des linken Ventrikels und ausserdem ein sehr bedeutendes Hinderniss für die diastolische Erweiterung des Herzens bestanden haben musste, da ja der Tumor wegen der festen Verwachsungen, die er mit der Lunge und der vorderen Thoraxwand eingegangen war, sich nicht nach links verschieben lassen konnte — und trotzdem am Pulse keine Spannungsabnahme!

Nach dieser kurzen, aber wie mir scheint, nicht unnützen Abschweifung auf das klinische Gebiet kehren wir zur weiteren Erörterung der Versuchsresultate zurück.

Die dritte Frage, deren Beantwortung wir beabsichtigten, ist die, ob es gelingt, eine Endocarditis mit ihren Folgen und Ausgängen zu erzeugen.

---

1) Ueber den zweiten Fall (beide Fälle sind auf der von Herrn Primärarzt Dr. Friedländer geleiteten Abtheilung des Allerheiligenhospitals beobachtet worden) wird Herr Dr. Fränkel ausführliche Mittheilungen machen.

Die Befunde aller unserer Versuche lassen sich nach diesem Gesichtspunkte in drei ziemlich gut charakterisirte Gruppen theilen.

Die erste Gruppe umfasst diejenigen Fälle, in denen trotz der Zerstörung von Klappen oder trotz der Zerreissung von Sehnenfäden bei der Section keine entzündlichen Erscheinungen, (oder richtiger) keine Fibrinauflagerungen in der Nähe der verletzten Stellen zu constatiren waren.

In die zweite Abtheilung gehören diejenigen Versuche, in denen sich zwar mehr oder minder reichliche Fibrinexcrescenzen an den operirten Theilen vorfanden, in denen aber die sorgfältigste mikroskopische Untersuchung keine fremden Bestandtheile (Bakterien) in den Auflagerungen nachweisen konnte.

Zur dritten Gruppe rechne ich die beiden Fälle, in denen ich sowohl in den Auflagerungen auf den Herzklappen, als in den embolischen Herden Mikrokokken constatiren konnte. Die beiden genannten Versuchsthiere zeigten bei der Section das exquisite Bild der Endocarditis ulcerosa mit ihren Folgezuständen: Blutungen in allen Organen und mehr oder minder reichliche Bakterien in den Embolis der verschiedenen Gefässbezirke.

Als Beispiel für die erste Gruppe können alle Experimente an Kaninchen dienen, bei denen sich nie eine Fibrinauflagerung auf den Klappen zeigte, trotzdem dieselben oft hochgradig zerstört waren; ferner gehören hierher einige Versuche an Hunden, bei denen nur Sehnenfäden zerrissen waren.

Zur zweiten Gruppe sind alle anderen Experimente mit Ausnahme der beiden in der dritten Kategorie zu schildernden Fälle zu rechnen. Hier fanden sich reichliche Auflagerungen von der verschiedensten Ausdehnung, stets zusammen mit Hämorrhagien unter dem Endocard. Nach der Ablösung solcher Excrescenzen zeigte sich das Endocard unter denselben trübe, des Endothels beraubt. Mikroskopisch zeigten sich in dem Gewebe der Klappe kaum die Zeichen einer mässigen Entzündung, nämlich spärliche Vermehrung der Kerne. Die Fibringerinnsel wiesen den gewöhnlichen geschichteten Bau auf und waren mit zahlreichen dunkelrothen Partien zwischen den einzelnen Schichten durchsetzt; in einzelnen dieser Herde liessen sich noch deutlich die Contouren rother Blutkörperchen erkennen. Nie zeigte sich eine Anhäufung von Mikrokokken, so oft auch danach gesucht wurde.

Ganz anders verhält sich die dritte Gruppe, von der ein Fall bereits oben kurz erwähnt ist.

Ich gebe das Sectionsprotokoll wegen seiner Bedeutung für die uns beschäftigende Frage hier ausführlicher.

Schwarzer Hund am 18/8. operirt, stirbt am 28/8., nachdem er schon seit einigen Tagen Mangel an Fresslust und Zeichen grosser Körperschwäche gezeigt hatte.

Die Section ergibt im Pericardium eine mässige Menge eines serös-fibrinösen Exsudats. Auf der Vorderfläche des Herzens finden sich zahlreiche kleine Blutungen. Linker Ventrikel etwas dilatirt; nicht hypertrophisch. Die Aortenklappen zeigen hochgradige Veränderungen. Die Sinus Valsalvae der hinteren und rechten Aortenklappe sind ausgefüllt mit körnigen, weissgrau verfärbten Fibrinmassen, welche meist sehr fest anhaften. Das rechte Segel zeigt sich nach Ablösung dieser Massen hochgradig zerrissen. Die Fibrinauflagerungen bilden eine zusammenhängende Masse, die sich bis auf das vordere Segel der Mitralis erstreckt. Im Endocard des Ventrikels zahlreiche stecknadelknopfgrosse Blutungen; geringer an Zahl sind dieselben im rechten Ventrikel. An vielen Stellen findet man beim Einschneiden in den Herzmuskel kleine röthlich-gelbe Herde, deren Centrum hellgelb, deren Peripherie roth ist. Im Anfangstheil der Aorta finden sich hochgradige Fibrinauflagerungen, dazwischen zahlreiche Hämorrhagien.

Die Lungen sind blutreich, nicht ödematös.

Die Pleura ist übersäet mit stecknadelknopf- bis linsengrossen Blutungen, die sich nicht in das Lungenparenchym hinein erstrecken. Die Nieren vergrössert, blauroth, zeigen auf der Kapsel zahlreiche Hämorrhagien. Auf der Schnittfläche bieten sie das Bild einer exquisiten Nephritis bacterica. Zahlreiche gelbe und gelbrothe, streifen- und punktförmige Herde, meist von einem hämorrhagischen Hofe umgeben, durchsetzen die Niere. Nierenbecken stark injicirt. Die Serosa des ganzen Darmes lässt zahlreiche, verschieden grosse Blutextravasate durchscheinen. Die Schleimhaut, namentlich im Dünndarm wie übersäet mit Hämorrhagien, welche theils in der Mucosa sitzen, theils bis unter die Serosa reichen.

Dasselbe Bild bietet die Blase, nur zeigen sich hier noch zahlreiche gelbliche Einsprengungen, die von einem rothen Hofe umgeben sind. Beide Retinae zeigen zahlreiche punkt- und strichförmige Blutungen.

Denselben Befund bis in das kleinste Detail bietet ein gelber Dachshund, der am 5/9. operirt und am 30/9. gestorben war. Nur waren hier noch zahlreiche Infarkte der Milz zu constatiren.

Beide Hunde zeigten während des Lebens mässige Eiweissmengen im Urin.

Die mikroskopische Untersuchung der sofort nach der Section in Alkohol gelegten Organe konnte Folgendes constatiren. Auf Schnitten, die durch die *Herzklappen* und die *Fibrinauflagerungen* gelegt waren, zeigte sich im Gewebe der Klappe eine sehr bedeutende Vermehrung der Kerne. *Die tief in das Gewebe* der Klappe hineinragenden Auflagerungen boten das bekannte Bild der schichtweisen Anordnung; nur fielen an den mit Hämatoxylin oder Methylviolett gefärbten Präparaten zahlreiche, mehr circumscripte, viel stärker als ihre Umgebung blau gefärbte Herde von verschiedener Grösse auf, die stets in den tieferen Schichten der Excrescenz sich befanden. Wurden die Schnitte mit Kalilauge und Essigsäure behandelt, so hellte sich alles auf, nur die eben beschriebenen Herde verschwanden nicht, sondern zeigten sich als aus *Anhäufungen von kleinen, feinen, stark lichtbrechenden Körnchen* bestehend, die sich von der homogen gequollenen Nachbarschaft mit deutlichen, scharfen Contouren abgrenzten. Es konnte somit kein Zweifel darüber bestehen, dass es sich hier wirklich um *herdweise auftretende Mikrokokkenhäufchen* handelte. Die mikroskopische Untersuchung der gelblichen kleinen Herde im *Herzmuskel* ergab einen ähnlichen Befund: im *Centrum Bakterien*, rings herum *Entzündung*.

In den Nieren fanden sich höchst charakteristische Bilder von ausgebildeten Infarkten. Es gelang mir in einigen dieser Infarkte *die verstopfte Arterie* und in den *Embolis* ebenfalls *Bakteriencolonien* zu constatiren.

In den *übrigen hämorrhagischen Herden* der *Pleura*, des *Darms*, der *Blase*, der *Retina* konnte ich keine *Bakterien* auffinden.

Der zweite Fall unterschied sich in keiner Beziehung von dem eben geschilderten, sondern bestätigte in vollkommener Weise die hier erhaltenen Resultate.

Wenn man nun an der Hand dieser Befunde und mit Rücksicht auf die von mir oben angenommenen drei Kategorien von Folgeerscheinungen der Verletzungen an den Herzklappen eine Erklärung der Vorgänge bei der experimentell erzeugten Endocarditis [1]) versuchen will, so glaube ich, dass die einfachste Annahme folgende ist.

1) Wie die *reine* Form der Endocarditis beim Menschen zu Stande kommt, darüber enthalte ich mich jeder Vermuthung; jedenfalls ist sie *scharf zu sondern* von der Endocarditis bacterica. Es ist in der That nicht abzusehen, warum

Man muss scharf trennen zwischen den rein mechanischen Insultationen der Klappen und den infectiösen daselbst platzgreifenden Processen. Zu der ersten Kategorie gehören die Gruppen I und II, zu der letzten Gruppe III.

Wenn man mit reinen Instrumenten, mit möglichster Schonung in kürzester Zeit die Versuche vollendet, wenn man z. B. die Aortenklappen nur durchstösst oder einen Sehnenfaden zerreisst, so erfolgt gar keine Reaction.

Hat man dagegen, wenn auch mit reinen Instrumenten, längere Zeit im Herzen verweilen müssen, die Weichtheile mit dem Instrumente lädirt, und das Endothel in grösserer Ausdehnung zerstört, so erfolgen reichliche Fibrinauflagerungen auf die rauhen, entblössten Stellen. Dass diese Verletzungen der einzige Grund für die Fibrinniederschläge aus dem Blute sind und dass hier nicht etwa Bakterien einen Antheil haben, dafür scheint mir der Umstand zu sprechen, dass trotz eifrigster Untersuchung keine solchen Colonien constatirt werden konnten, ein Nachweis, der doch heut mit Hülfe des Mikrotoms wesentlich erleichtert ist. Für meine Annahme spricht ferner der Umstand, dass die Niederschläge sich nur an solchen Stellen finden, die den Insulten von Seiten des eingeführten Instrumentes sehr ausgesetzt waren, und das Factum, dass eben nur in den beiden Fällen septische Erscheinungen auftreten, in denen wirklich die Anwesenheit von Mikrokokken nachzuweisen war. Auch folgender Befund lässt sich für diese Auffassung verwerthen. Es fand sich bei einem Versuchsthier ein fest mit der Hinterwand des rechten Vorhofs verwachsener Thrombus von der Dicke des eingeführten Instrumentes (welches längere Zeit gerade an dieser Stelle des Vorhofs hin- und herbewegt worden war, ehe es gelang einen Zipfel der Tricuspidalis zu fassen) vor, — und nirgends zeigten sich Bakterien. Zu Gunsten meiner Annahme spricht ferner der Umstand, dass sich in einigen Fällen gleich nach der Verletzung starke Fibringerinnungen auf den operirten Theilen vorfanden, also ein Beweis dafür, dass der mechanische Insult allein durch Läsion der Herzwand einen solchen Niederschlag auf der lädirten Stelle hervorzurufen vermag. Ich führe zum Beweise dieser Behauptung folgenden Versuch an (vgl. auch Versuch 8):

---

eine reine Entzündung der Herzklappen nicht ebenso vorkommen sollte, wie eine solche der Pleura, die doch gewiss Niemand stets auf eine Infection wird zurückführen wollen; an Fibrinniederschlägen auf der einmal entzündeten Klappe wird es sicher nicht fehlen.

Versuch 21. Bei einem grossen gelben Hunde wird an der Tri- spidalis experimentirt und es tritt sofort ein lautes systolisches Geräusch f. Der Hund wird getödtet und es findet sich das innere Segel der ·icuspidalis fast vollständig durchrissen; ausserdem zeigt sich ein tiefer ss im Endocard des rechten Ventrikels und im rechten Vorhofe. Auf len diesen verletzten Stellen lagern sehr reichliche, theilweise ıtfärbte Gerinnsel, die auffallend schwer ablösbar sind; nach rer Entfernung erst werden die schon geschilderten Läsionen der Herz- ınd constatirt. Die Dauer des Versuchs hatte höchstens eine ılbe Stunde betragen und trotzdem fanden sich auf den insultirten ellen schon entfärbte Fibringerinnsel vor.

Wir haben es demnach hier mit Thrombenbildungen zu thun, e nicht bakteritischer Natur sind, sondern von den Ver- tzungen der Gefässwand (oder des Endocards) abhängen.

Ganz anders steht es mit der Endocarditis der dritten Gruppe. ier kann kein Zweifel daran bestehen, dass es sich um einen ex- ıisiten Infectionsprocess handelt. Abgesehen von dem Nach- eis zahlreicher Bakterien-Anhäufungen in den Herzve- ɜtationen und den Niereninfarkten, spricht ja schon die ımense Zahl der kleinen Blutungen, die sich in den ver- ;hiedenen Organen vorfanden, zu Gunsten eines unzwei- lhaft septischen Processes.[1]) Als von hervorragendem teresse für das klinische Bild möchte ich hier noch auf die etzhautblutungen hinweisen.

Wenn man jetzt allgemein die Endocarditis ulcerosa zu den ırch Mikrokokken bewirkten Processen rechnet, so ist doch der ;perimentelle Nachweis eines solchen Causalverhältnisses nicht un- ichtig, um so mehr als die Resultate der Experimente mit den ɜobachtungen der menschlichen Pathologie vollkommen überein- immen.[2])

1) Ich habe den Process einen septischen genannt, weil ich die zahllosen ɜinen Blutungen für den Ausdruck einer hochgradigen Alteration des utes und nicht für einen directen Effect der Mikrokokken ansehe, um mehr, da ich in diesen Blutungen keine Emboli und keine Mikroorga- smen auffinden konnte, die sich dagegen mit Sicherheit in den andern be- hriebenen Herden constatiren liessen.

2) Ich möchte an dieser Stelle noch ausdrücklich bemerken, dass ich durch- s nicht geneigt bin, aus den Resultaten der vorgeführten Experimente ohne eiteres Schlüsse für die menschliche Pathologie abzuleiten; denn ich ı mir wohl bewusst, dass bei den Endocarditiden des Menschen und ·en Folgezuständen noch ganz andere complicirte Verhältnisse (Fieber s. w.) eine wichtige Rolle spielen und den arteriellen Druck und die ›mpensation beeinflussen.

Es erübrigt nun noch, eine Hauptfrage zu erörtern, nämlich die nach den Ergebnissen unserer Untersuchungen bezüglich gewisser Fragen von rein klinischem Interesse.

Ueber die Entstehung der Geräusche am Herzen haben die Versuche in mancher Beziehung Aufschluss gegeben, doch sind andere Punkte unaufgeklärt geblieben. Es haben nämlich bei Hunden oft hochgradige, durch die Section constatirte, Verletzungen der Klappen keine durch Auscultation wahrzunehmenden Symptome gegeben, während andererseits verhältnissmässig geringe Alterationen der Klappenmechanismen bedeutende auscultatorische Erscheinungen lieferten.

Was die Verengerung der Ostien anbetrifft, so habe ich bereits oben erwähnt, dass sich selbst bedeutende, durch eingeführte Instrumente und Apparate bewirkte, Raumbeschränkungen der Ostien auscultatorisch durch nichts documentiren, ein Factum, für das mir jede Erklärung mangelt.

Für die Zipfelklappen kann man als feststehend ansehen, dass in allen Fällen, in denen eine Zerreissung des Segels selbst an seinem freien Rande bestand, und in den weitaus meisten Fällen von Trennung eines Sehnenfadens deutliche systolische Geräusche auftraten, die stets ziemlich circumscript blieben und nur in einem kleinen Bezirke gehört wurden. Blosse Fibrinauflagerungen auf den Klappen scheinen selbst in bedeutenderen Graden zur Entstehung von Geräuschen keine Veranlassung zu geben, wahrscheinlich weil durch sie keine Insufficienz der Klappe bedingt wird. Beim Menschen ist das Verhältniss ein anderes, weil die mit Excrescenzen versehene Klappe gewöhnlich auch in Folge abgelaufener Entzündungen geschrumpft und daher meist schliessungsunfähig ist, während bei den Thierversuchen die Fibrinniederschläge oft nur die Folge einer oberflächlichen mechanischen Erosion des Klappengewebes sind.

Was die Aortenklappen anbetrifft, so liessen oft ziemlich grosse Zerstörungen dieser Theile bei Hunden kein Geräusch erkennen und die Herztöne blieben rein. Nur in wenigen Fällen bestand ein ausgeprägtes diastolisches Geräusch auf der Mitte des Sternum, welches sofort nach der Verletzung auftrat.

Es scheint mir beim Vergleiche der auscultatorischen Phänomene mit den Ergebnissen der Obductionen möglich, dass die Fibrinauflagerungen auf den Klappen im Stande seien die Defecte beim Klappenschlusse bis zu einem gewissen Grade zu decken; denn in dem

Falle, der das stärkste Geräusch aufwies, waren Fibrinniederschläge auf der Klappe, die die grösste Oeffnung darbot, nicht vorhanden, so dass eine ungehinderte Regurgitation stattfinden konnte. Vielleicht sind aus dem erwähnten Grunde, weil die reichlichen Fibrinniederschläge die Defecte zum Theil zu verschliessen im Stande waren, die Folgeerscheinungen der Aortenklappenzerreissung bei Hunden weniger ausgesprochen als bei Kaninchen, bei denen ein diastolisches Geräusch nie fehlte, bei denen aber auch nie Fibrinauflagerungen vorhanden waren, welche die Defecte hätten schliessen können.[1])

Betrachten wir deshalb die auscultatorischen Erscheinungen[2]) der Aortenklappeninsufficienz bei diesen Thieren, so ergeben sich bemerkenswerthe Analogien mit den beim Menschen beobachteten Thatsachen.

Dass das Herzgeräusch bei Kaninchen ein diastolisches ist, kann man wegen der schnellen Herzaction der operirten Thiere nur bei Verlangsamung derselben durch Vagusreizung constatiren. Das Geräusch ist eben so stark am Anfangstheil der Aorta als über dem linken Ventrikel, auf welchem man ein deutliches diastolisches Schwirren nachweisen kann.

Ich möchte hierbei auf ein ähnliches präsystolisches oder diastolisches Frémissement aufmerksam machen, welches man bei gewissen Formen der Aortenklappeninsufficienz am Menschen constatiren kann. Dasselbe ist bei weitem häufiger an der eben angegebenen Stelle, als auf und rechts vom Sternum zu constatiren, an welchem Orte es nach den Angaben der Lehrbücher häufiger sein soll. Das Frémissement hat wohl seinen Grund darin, dass die beiden Blutströme aus der Aorta und aus dem linken Vorhofe während der Herzdiastole im linken Ventrikel zusammentreffen und dadurch Wirbelbewegungen in der Blutmasse erzeugen, die wir als Frémissement und weit nach links verbreitetes diastolisches Geräusch

---

1) So scheinen ja auch in der menschlichen Pathologie die Geräusche nicht von der Stärke der Auflagerungen abzuhängen, sondern weit mehr von der Starrheit und Schrumpfung der Klappen, wovon ich mich, wenigstens was die Aortenklappen betrifft, öfter überzeugt habe.

2) Der Charakter der Herzgeräusche bei Hunden und Kaninchen ist derselbe wie bei den Klappenfehlern des Menschen. Das Geräusch bei Aorteninsufficienz ist auch bei den Thieren weicher, blasender, als die mehr rauhen systolischen Geräusche an den Zipfelklappen. Bei der Inspiration werden die systolischen Geräusche bei Hunden wegen der inspiratorischen Beschleunigung der Herzaction weit lauter, ein Verhalten, welches man auch beim Menschen nicht selten beobachten kann.

palpatorisch und durch Auscultation percipiren. Dass dieses Phänomen nicht bei jeder Insufficienz der Aortenklappen vorhanden ist, beruht wohl darauf, dass wegen sehr starker concentrischer Hypertrophie des linken Herzens die Fortleitung der Schwingungen der oscillirenden Blutsäule eine erschwerte ist und dass aus demselben Grunde nicht so viel Blut als sonst aus der Aorta regurgitirt.

Bei dieser Erörterung möchte ich auch auf das so oft bei Insufficienzen der Aortenklappen an der Herzspitze auftretende systolische Geräusch hinweisen, welches nach einer Erklärung Traube's dadurch entsteht, dass die Mitralissegel bei diesem Klappenfehler wegen der geringen Differenz zwischen ihrer (eigenen) Anfangs- und Endspannung nicht in die zur Erzeugung eines Tones nöthigen Schwingungen versetzt werden können und dass sie wegen dieser unvollkommenen Spannung nur ein Geräusch zu produciren vermögen.

Eine zweite Auffassung dieses Geräusches ist bekanntlich die, welche das Phänomen von einer relativen Insufficienz der Mitralis (in Folge der Dilatation des linken Ventrikels) ableitet. Diese Vermuthung trifft entschieden für die Mehrzahl der Fälle nicht zu, da man ja sonst stets die Folgen eines solchen mangelhaften Verschlusses des Ostium venosum sin., Stauungen im Lungenkreislaufe und die entsprechenden Veränderungen am rechten Ventrikel, beobachten müsste, während doch bei reinen Aortenklappeninsufficienzen jede Betheiligung des Lungenkreislaufs und des rechten Herzens, wenigstens zu der Zeit noch fehlt, in der das systolische Geräusch bereits vorhanden ist.

Mir scheint nach klinischen Beobachtungen und bei Berücksichtigung meiner Experimente eine andere Erklärung mehr Wahrscheinlichkeit zu haben. Ich habe beobachtet, dass das systolische Geräusch in einem gewissen Verhältniss zu der Abplattung und bindegewebigen Entartung des Papillarmuskels steht. Je bedeutender die Insufficienz der Aortenklappen ist, desto stärker ist der Anprall des Blutes gerade gegen den Papillarmuskel der Mitralis und gegen die Herzspitze; hier bildet sich am ehesten bindegewebige Entartung und Schwund der Muskelfasern als Zeichen der Druckatrophie aus, wie die oben citirten Experimente éclatant beweisen. Ist nun der Papillarmuskel atrophisch und geschwächt, so wird die Klappe nicht so gespannt werden können, als es zur Erzeugung eines Tones nothwendig ist, und dadurch entsteht ein systolisches Geräusch.

So habe ich mich erst vor Kurzem überzeugt, dass die Section eines älteren Mannes, bei dem intra vitam ein enorm lautes systolisches Geräusch an der Herzspitze und bis in die linke Papillarlinie zu hören war, während alle sonstigen Zeichen einer Erkrankung der Mitralis fehlten, ausser einer ganz geringen Verdickung des freien Randes der Klappe nichts als eine sehr bedeutende bindegewebige Entartung des Papillarmuskels ergab. Da das Geräusch hier nur an der Mitralklappe entstanden sein konnte, so kann man es wohl mit der Entartung des Muskels in Beziehung bringen. Es scheint mir, wenn ich ähnliche Fälle meiner Beobachtung heranziehe, nicht allzu gewagt, einen Zusammenhang zwischen der Veränderung des Papillarmuskels und dem systolischen Geräusche anzunehmen. Jedenfalls dürfte es sich lohnen bei Sectionen auf dieses Verhalten zu achten.

Als klinisch sehr interessant dürfte man ferner aus den Resultaten der Experimente die enorme Erweiterung aller Arterien und die Entstehung eines lauten Tones und fühlbaren herzsystolischen Schlages in ihnen hervorheben. Einer Erläuterung dieser Verhältnisse bedarf es selbstverständlich nicht.

Diese enorme Erweiterung und Dehnung der Arterien, die ebenso sehr an den kleineren Gefässen wie am Aortenbogen in die Augen fällt, führt unwillkürlich dahin, einen Zusammenhang zwischen ihr und den bei Aorteninsufficienzen oft so plötzlich auftretenden Compensationsstörungen anzunehmen. Es ist bekannt, dass ein gut compensirter Fall eines solchen Klappenfehlers dem betreffenden Individuum auch nicht die geringsten Beschwerden macht — ich erinnere nur daran wie oft man bei der Untersuchung eines anscheinend ganz gesunden Individuums eine aus Mangel an Symptomen dem Träger latent gebliebene Aortenklappeninsufficienz höheren Grades zufällig entdeckt —, während andererseits bei einem solchen Klappenfehler im Stadium der gestörten Compensation meist durch kein Mittel mehr eine Besserung herbeigeführt werden kann, so dass der Exitus letalis verhältnissmässig schnell eintritt.

Da hier, selbst im Beginne der Störung unser specifisches Herzmittel, die Digitalis, meist wirkungslos bleibt, da das Herz oft kräftig arbeitet, während die Arterien, relativ weit und wenig gespannt, während ihrer Systole auffallend wenig zusammenfallen, so kann die Ursache solcher rapid verlaufenden Compensationsstörungen wohl ausserhalb des Herzens gesucht werden. Zuerst muss man wohl an die Arterien denken, von deren Elasticitäts- und Muskelkräften ja die Fortschaf-

fung des Blutes in hohem Grade abhängig ist. Ein Verlust dieser Elasticität muss demnach von weittragenden Störungen des Kreislaufs begleitet sein. Nirgends, bei keinem Herzfehler, kann ein solches Vorkommniss aber leichter eintreten, als bei den Insufficienzen der Aortenklappen, da in diesen Fällen die Arterienwandungen bedeutende Grade von beständiger Dehnung dadurch erleiden müssen, dass grössere Blutmengen von einem hypertrophischen Ventrikel in das Arteriensystem plötzlich (schneller als sonst, wie die Curven zeigen) eingetrieben werden. Ist diese stärkere Dehnung wirklich im Stande, einen Elasticitätsverlust der Wandung herbeizuführen — und es ist daran kaum zu zweifeln, da die Arterien bei der Insufficienz der Aortenklappen so auffallend weit sind —, so ist es erklärlich, dass der Ausfall einer so wichtigen, blutbewegenden Kraft von schlimmstem Einflusse für die Circulation sein muss.

Ich möchte noch kurz erwähnen, dass bei der sogenannten Ueberanstrengung des Herzens vielleicht ähnliche Momente ins Spiel kommen, da auch hier ein stärker gefüllter und stärker arbeitender Ventrikel das Blut in die Arterien schleudert. Darum sind vielleicht auch in diesen Fällen die einmal bestehenden Compensationsstörungen nicht mehr auszugleichen.

Es lässt sich allerdings nicht leugnen, dass für beide, eben geschilderte, Kategorien von Erkrankungen (Insufficienz der Aortenklappen und Arbeiterherz) auch die Veränderung des Herzmuskels allein das unheilvolle Moment abgeben kann; denn namentlich bei dem Arbeiterherzen treten jene Formen der Herzvergrösserung auf, die ich oben als die absoluten bezeichnet habe, und die sich von den relativen dadurch unterscheiden, dass bei ihnen das Herz nicht blos diastolisch stärker erweitert ist als vorher, sondern bei denen auch die systolische Zusammenziehung keine vollständige Austreibung der Blutmasse, also keine maximale Leistung mehr bewirkt. Dieser Umstand ist sicher ebenfalls von grosser Bedeutung für das Verständniss der hier platzgreifenden Verhältnisse: Grosses Herz, fehlender Spitzenstoss, kleiner, kaum fühlbarer Puls bei relativ starker Erschütterung der Herzgegend in der Präcordialgegend und schwache Herztöne.

Eine genaue Beobachtung passender Fälle wird sicher Aufschluss darüber geben, ob und bis zu welchem Grade der Verlust der Arterienelasticität den fatalen Ausgang beschleunigen hilft.

Dies sind die Ergebnisse einer Untersuchungsreihe, die manche Lücken aufzuweisen hat, deren Ausfüllung durch weitere Untersuchungen ich mir angelegen sein lassen werde.

II.

Beiträge zur Kenntniss der Kaffeebestandtheile.

Von

C. Binz.

(Hierzu Tafel I.)

Eine jüngst erschienene Arbeit aus dem Laboratorium von Vulpian[1]) erinnert mich durch partielle Aehnlichkeit des Inhaltes an Versuche von Peretti[2]) und von mir[3]), welche zum Theil in des Ersteren Dissertation ausführlich niedergelegt und auch in die referirende Literatur[4]) übergegangen sind, zum Theil aber noch nicht veröffentlicht wurden, weil ich sie erst nach jener Zeit ausführte.

Die experimentellen Mittheilungen über Kaffein sind sehr zahlreich. Ich citire hier, was mir davon im Original vorliegt:

Böcker, Beiträge zur Heilkunde. Crefeld 1849. S. 181. — Lichtenfels und Fröhlich, Beobachtungen u. s. w. Denkschr. d. k. k. Akad. Wien 1852. S. 132. — Albers, Deutsche Klinik 1852. Nr. 51. — Cogswell, Lancet 1852. II. 491. — C. G. Lehmann, Physiol. Chemie 1853. I. 151. — Frerichs, Handwörterb. d. Physiologie. III. 672 und 721. — J. Lehmann, Ann. d. Chemie u. Pharm. 1853. Bd. 87. S. 275. — Böcker, Arch. d. Ver. f. gem. Arb. z. F. d. wissensch. Med. I. 213. — Stuhlmann und Falck, Arch. f. path. Anat. XI. 324. — Hoppe-Seyler, Deutsche Klinik 1857. Nr. 19. — A. Mitscherlich, Der Cacao. Berlin 1859. S. 84. — Voit, Untersuchungen u. s. w.

---

1) C. Stacchini, Étude critique et expérimentale sur l'antagonisme entre la strychnine et l'acool. Arch. de Physiolog. 1877. IV. 499.

2) Beiträge zur Toxikologie des Kaffein. Inaug.-Diss. Bonn 1875. 48 Seiten. Mit einer Tafel.

3) Niederrhein. Ges. f. N. u. Heilkunde. 1872. S. 104. Mitgetheilt in Berl. klin. Wochenschr. 1872. Nr. 45.

4) Centralbl. f. d. med. W. 1875. S. 907.

München 1860. S. 67. — Kurzak, Zeitschr. d. G. d. Aerzte. Wien 1860. N. F. III. Nr. 40. — Koschlakoff, Arch. f. path. Anat. XXXI. 436. — W. Brill, Inaug.-Dissert. Marburg 1862. (Auf 85 Seiten Zusammenstellung des Bekannten.) — O. Nasse, Beiträge zur Physiol. d. Darmbewegung. Leipzig 1866. S. 66. — Eulenburg, Hypodermatische Injectionen. 1867. S. 231. — Uspensky, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1868. S. 522. — O. Johannsen, Inaug.-Dissert. Dorpat 1869. — Rabuteau u. Eustratiades, Compt. rend. de l'Acad. d. Sc. 1870. LXXI. S. 426 u. 732. — Buchheim und Eisenmenger, in Eckhardt's Beiträgen V. 1870. — Husemann, Die Pflanzenstoffe. 1870. S. 367. — F. Haase, Inaug.-Dissert. Rostock 1871. — R. Weyrich, Inaug.-Dissert. Dorpat 1872. — Aubert, Arch. f. Physiologie. V. 589 u. IX. 115 (1872 u. 1874). — A. Bennett, Edinburgh med. Journ. October 1873. (Sonderabdruck.) — A. Marvaud, Les aliments d'épargne. 2. ed. Paris 1874. p. 300. — Schmiedeberg, in diesem Archiv II. 62. — Roux, Arch. de physiol. norm. et pathol. 1874. I. 592. — Parkes, On the issue of a spirit ration etc. during the Ashanti Campaign of 1874. London 1875. p. 47 und 57.

Mich beschäftigte zuerst die Wirkung des Alkaloids auf die Körperwärme, weil ich schon 1868 bei der Prüfung von Chininsurrogaten gesehen hatte, dass das Kaffein sich in diesem Punkte dem Chinin ganz entgegengesetzt verhält. Sieben Decigramm einem kräftigen Hund subcutan in zwei Malen beigebracht, erhöhten die Temperatur binnen einer Stunde um fast 1° C., ohne dass das Thier dabei besondere Vergiftungserscheinungen darbot. Dieses merkwürdige Verhalten, das natürlich jeden Gedanken an stellvertretende Eigenschaft für das Chinin[1]) ausschloss, habe ich weiter verfolgen lassen. Von den zahlreichen Versuchen mit übereinstimmendem Resultat gebe ich hier zuerst einen, der durch die Genauigkeit seiner Anordnung besonders überzeugend ist.

1. Versuch.[2])

Affenpinscher, 1 Jahr alt, 2720 Grm. schwer. Zimmerwärme 13° C. Die Normaltemperatur wird am 1. Tage alle 15 Min. bestimmt und gibt die in der Tafel aufgezeichnete Curve I. Am 2. Tage wird genau zur selben Zeit gemessen, nur werden um 6 und um 7 Uhr 4 C.-Ctm. Wasser in vier Malen subcutan injicirt Der Effect dieser sensiblen Reizung auf die Körperwärme ist gleich Null. Am 3. Tage erhält er zweimal 4 C.-Ctm. Wasser mit je 0,1 Kaffein, am 5. gleich zu Anfang das Fünffache. Hier die Einzelheiten des Verlaufs dieser beiden Curven:

---

1) Ueber den noch vielgedruckten Irrthum, das Chinin erhöhe die Temperatur gesunder Thiere vgl. dieses Archiv VII. 310.

2) Vgl. Taf. I.

Zeit	Temperatur	Bemerkungen	Temperatur	Bemerkungen
5	38,00		38,60	Schon 4_{45} werden 0,5 Kaffein in wässeriger Lösung subcutan injicirt.
5_{15}	37,40		38,70	
5_{30}	37,95		38,90	
5_{45}	37,90		39,20	
6	37,90	6 0,1 Kaffein in 4,0 Aq. dest. subcut. injicirt.	39,30	5_{30} ist etwas unruhig, gähnt häufig. Athmung beschleunigt.
6_{15}	37,95		39,40	
6_{30}	38,00		39,90	6_{15} Puls 220. Sehr unruhig, ist auf die Erde gesetzt ganz steif und unsicher.
6_{45}	38,10		40,00	
7	38,05	7 wieder 0,1 Kaffein.	39,60	
7_{15}	38,10		39,30	
7_{30}	38,15		39,40	6_{45} Puls 280; läuft steif umher.
7_{45}	38,20	Keine andere Vergiftungserscheinungen bemerkbar, als etwas steifer Gang.	—	7_{15} läuft unruhig umher, macht zuweilen heftige Bewegungen, als wenn er erschräke. Puls 260. Auf starkes Kneifen mit den Fingern reagirte der Hund fast gar nicht; tiefe Nadelstiche erregen leichte kaum wahrzunehmende Zuckungen.
8	38,20		—	
8_{15}	38,20			
8_{30}	38,15			
8_{45}	38,20			
9	38,15			
				Am nächsten Tage 1_{50} Temper. 39,10, Puls 178. Der Hund scheint krank, frisst nicht, wimmert zuweilen und drückt sich in dunkle Ecken, bleibt aber am Leben.
	Die Steigerung beträgt 0,3.		Die Steigerung beträgt 1,4.	

Können wir uns Rechenschaft geben über das Zustandekommen dieser Steigerungen? Ich glaube, dass der starre Zustand der Muskeln, welchen ich bei den grösseren Erfolgen nie fehlen sah, und bei geringeren Graden die mässig verstärkte Innervation zur Erklärung ausreichen. Es wird ziemlich gleichgültig sein, was beides, die Starre oder den gesteigerten Tonus, veranlasst, ob, wie bei Leyden, der inducirte Strom [1]), welcher die Temperatur beim Hund bis zu einem Plus von 5° C. erhob, oder hier der chemische Reiz des Kaffein auf die motorischen Centren der Medulla oder des Gehirns. An eine verminderte Abgabe der Wärme in Folge äusserer Gefässverengerung ist nach den sphygmographischen Ergebnissen von Marvaud ebenfalls zu denken [2]). Dass sie jedoch im Stande ist, allein so starke und nachhaltige Steigerungen hervorzubringen, wie ich diese sah, kommt mir nicht wahrscheinlich vor. Und auch die Zunahme der Stoffwechselproducte (vgl. später), spricht mehr für die ersterwähnte Ursache. Stärkere Gaben können die Temperatursteigerung ebenfalls

1) Arch. f. pathol. Anat. XXVI. 548.

2) a. a. O. S. 304—309.

darbieten, führen aber bald unter Krämpfen zum Tode, wie dieser Versuch zeigt.

2. Versuch.

Bastardhündin, 7800 Grm. schwer. Zimmerwärme 17° C.

Zeit	Temperatur	Bemerkungen.
11	39,15	11 1,5 Kaff. in lauem Wasser subcutan injicirt. Bald unruhig hin- und herlaufend, ohne irgend welche Schmerzensäusserungen. Heftiges rasches Athmen.
11^{30}	40,2	11^{30} Während des Messens ruhig. Gleich darauf heftiger Bewegungstrieb, läuft stets von einem Ende des Zimmers zum andern, sucht die Dunkelheit. Gegen 12 Uhr ruhiger.
12	40,3	12 Während des Messens kurzer Opisthotonus, einmaliger Athemkrampf, Tod. — Gleich nach dem Tode deutliches fibrilläres Muskelzucken an Ohr, Brust und Extremitäten.
12^{10}	40,7	
12^{20}	40,8	
12^{35}	40,6	Die Section ergab nichts Wesentliches. Das Herz in Systole, derb anzufühlen, wenig Gerinnsel enthaltend.
12^{45}	40,4	
1	39,9	
2	37,4	

Die Temperatursteigerung (mit der postmortalen Steigerung) beträgt 1,65°.

Sind die Gaben noch höher, so erfolgen die tödtlichen Krämpfe früher als die Wärmesteigerung. Die Temperatur kann sogar von Anfang an stetig sinken; besonders an Kaninchen tritt das leicht ein. Es fehlt dann stets der dauernde starre Zustand der Muskulatur. Ein einmaliger rasch tödtlicher Krampf pflegt zu erscheinen. Jene Gaben waren auch wohl der Grund, dass die Steigerung den meisten Beobachtern entgangen war. Ich fasse meine Erfahrungen in Folgendem zusammen:

Kleine Gaben Kaffein sind ohne erkennbaren Einfluss auf die Temperatur. Mittlere Gaben, welche die ersten Symptome der Vergiftung ohne irgend welche Krampferscheinungen hervorrufen, und das Leben in keiner Weise gefährden, bedingen eine rasch eintretende Steigerung bis zu etwa 0,6° C. Grosse Gaben, welche deutliche Rigidität der Muskeln, Unruhe, Speichelfluss u. s. w. veranlassen, gehen mit einer in 1—2 Stunden ihr Maximum erreichenden Steigerung von 1—1,5° einher, welche dann bis zu einem gewissen Punkte wieder abfällt, aber mehrfach noch stundenlang über der Norm sich hält. Sehr starke Gaben, die bald das Ende des Thieres herbeiführen, lassen entweder keine oder nur eine sehr kurze Erhebung der Temperatur erkennen.

Es darf als selbstverständlich gelten, dass Curare und die künst-

liche Athmung diese Kaffeinwirkung hindert. Aber auch die künstliche Respiration allein thut dies.

3. Versuch.

Ein Kaninchen, 1400 Grm. schwer, wurde aufgebunden, gut bedeckt und die künstliche Respiration eingeleitet. Zimmerwärme 18⁰.

Zeit	Temperatur	Bemerkungen.
4_{15}	37,7	4_{5} wurden 0,25 Kaffein in 25 C.-Ctm. Aq. destill. subcutan injicirt.
4_{30}	37,7	
4_{45}	37,7	
5	37,7	5_{10} dito 0,25 Kaffein.
5_{15}	37,5	
5_{30}	37,3	
5_{40}	37,2	5_{40} Tod durch Herzlähmung. Keine sonstigen Vergiftungserscheinungen, insbesondere keine Muskelstarre während des ganzen Versuches zu bemerken.

Den erregenden wärmenden Einfluss des Kaffein liess ich dann antidotarisch verwerthen, und zwar bei der acuten Alkoholvergiftung. Ich übergehe die Versuche mit nur einem Thier, weil sie vielleicht den Einwurf zulassen, man wisse nicht, wie die Vergiftung ohne das Kaffein verlaufen wäre; ich gebe nur folgenden Doppelversuch hier wieder.

4. Versuch.

Zwei junge Hunde von demselben Wurf.

K Gewicht 1080		A Gewicht 1140	Bemerkungen.
Zeit	Temperatur	Temperatur	
10	39,5	39,7	10_{5} Beide erhalten 2,5 C.-Ctm. Alkohol in 2,5 C.-Ctm. Aq. dest. subcut. am Halse injicirt.
10_{30}	39,8	39,6	
11	39,0	38,5	11_{30} subcut. Injection von 1,25 C.-Ctm. Alkohol in 1,25 C.-Ctm. Aq. dest. Beide Hunde etwas unruhig.
			12 Injection von 2,5 C.-Ctm. Alkohol wie oben.
			1 gleiche Injection von 2,5 C.-Ctm. Alkohol.
			2_{30} Beide Hunde ziemlich betrunken. K. erbricht.
			3_{30} nochmals Injection von 2,5 C.-Ctm Alkohol, wie oben.

K Gewicht 1080		A Gewicht 1140	Bemerkungen.
Zeit	Temperatur	Temperatur	
4	37,8	37,4	4 K erhält 0,05 Kaffein in 1,0 Aq. dest. auf 40° erwärmt. 5 Min. später erhebt sich K, läuft munter, nur wenig taumelig umher, legt sich zuweilen für wenige Secunden hin. A dagegen liegt am Boden und vermag sich nicht auf die Beine zu erheben, obgleich er fortwährend Anstrengung dazu macht.
4^{15}	38,1	37,3	
4^{30}	38,3	37,2	
4^{45}	38,3	37,3	
5^{15}	38,0	37,3	
			5 die Narkose bei A wird immer tiefer.
5^{45}	38,2	37,2	5^{30} A liegt regungslos da, tief athmend, reagirt auf äussere Insulte nur mit verstärktem Athmen. K athmet rasch, heftig schreiend, macht vergeblich Gehversuche, ist anhaltend in Erregung.
6^{30}	38,1	37,1	
9	38,5	36,9	9 das nämliche Verhalten, nur beiderseits weniger Narkose. K liegt auf der Seite, macht aber noch oft Gehversuche, reagirt auf Insulte durch heftiges Schreien und stärkere Bewegungen. A liegt noch immer bewusstlos da, ohne zu reagiren.

Am folgenden Tag kein merkbarer Unterschied. Beide Thiere erholen sich.

Dieser Versuch ist überzeugend für die antagonistische Kraft des Kaffein gegen die Narkose durch Alkohol und wahrscheinlich auch gegen die durch andere reine Narcotica. Es war höchst auffällig, wie mit einem Schlag das Verhalten von K sich änderte: das willenlos daliegende, keiner Bewegung fähige Thier wird plötzlich lebendig, läuft in äusserster Unruhe umher, während A wie leblos liegen blieb.

Bei K hat das Quecksilber um 4 Uhr seinen niedrigsten Stand erreicht und steigt dann mit geringen Schwankungen, bei A fällt es anhaltend bis um 9 Uhr.

Zu bemerken ist, dass K, weil von leichterem Gewicht, relativ etwas mehr Alkohol als A bekommen hatte.

Dass die acute Vergiftung durch andere reine Narcotica auf Kaffein ähnlich wie die durch Alkohol reagirt, geht aus den Edinburger antagonistischen Versuchen von J. H. Bennett speciell für das Morphium hervor.[1])

1) Report of the Committee etc. Ref. Centralbl. f. d. med. W. 1875. 381. — Auch die Fälle aus der Praxis, welche es bestätigen, sind nicht selten. Zwei bisher mir nicht bekannt gewesene finde ich im Bull. de Thérap. 1875. Bd. 88. S. 359 und Bd. 89, S. 190 mitgetheilt. Sie sind deswegen noch wichtiger, weil sie Morphiumvergiftungen schwerer Art im frühen Kindesalter, 3 Wochen und 14 Monate, angehen.

In allen Fällen von Kaffeindarreichung war mir das rasche oder ärkere Athmen der Thiere aufgefallen, und besonders in dem :zten machte es sich deutlich geltend. Ich verfuhr zum Erlangen ıer Curve darüber — deren meines Wissens noch keine existirt, Bennett hat nur die Zahl der Athemzüge vor und nach Kaffein ı Kaninchen graphisch wiedergegeben — in dieser Weise:

5. Versuch.[1])

Junger Bastardhund von 2670 Grm., nüchtern seit 18 Stunden.
h 30 m d. d. Maul 10 C.-Ctm. abs. Alkohol mit 10 Wasser.
h 45 m dasselbe.
h 22 m dasselbe.
h 55 m vollkommen reactionslos. Wird aufgebunden, Trachea präparirt, eine zum Respiriren sehr bequeme T-kanüle eingeführt, der eine Schenkel mit der Marey'schen Trommel und ihrem Schreibhebel in Verbindung gesetzt. Temperatur des Thieres im Rectum 36,7.
h 24 m Beginn der Aufnahme der Curve.
h 25 m subc. Injection von 0,08 Kaffein in 5,0 Wasser.
h 25,5 m 0,08 Kaffein wie vorher. Beidemal nicht die geringste Reaction beim Einstechen.
h 57 m 0,08 Kaffein wie vorher.
Um zu sehen, ob die sensible Reizung durch das unter der Haut gende Kaffein doch vielleicht Ursache der sehr veränderten Athmung , wurden nun
h 8 m 5 Grm. 50 procentiger Alkohol subcutan injicirt an der Bauchfläche, was erfahrungsgemäss äusserst heftige Schmerzen macht; aber die Athemcurve auf dem Kymographiom ändert sich nicht.
h 30 m Temp. des Thieres 35,2.
h 55 m losgebunden noch vollständig betäubt. Wird warm gelegt.
h 30 m Lider reagiren wieder. Athmung kräftig, gegen 36 pro Minute, Temp. 36,2. — Liegt noch indolent auf dem Rücken. Bei heftigem Kneifen rascheres Athmen, sonst keine Reaction. Wird getödtet.

Die Tafel zeigt, dass die Hebung der Respiration allmählich schieht und ebenso, aber doch langsamer, wieder abnimmt. Die it von der ersten Injection bis zum merkbaren Beginn der Wirng beträgt etwa 50 Secunden.

Hinsichtlich der Einwirkung des Kaffein auf den Blutdruck arteriellen System besteht eine Meinungsverschiedenheit. Leven Paris sagt[2]), es mache Pulsbeschleunigung und Drucksteigerung,

1) Vgl. Tafel I. Fig. 2.
2) Ref. im Centralbl. 1868. S. 511.

Aubert dagegen sah die Pulsbeschleunigung ohne diese Steigerung[1]), ja „in den meisten Versuchen" gleichzeitige Drucksenkung auftreten. Diese Differenz prüfte ich im

6. Versuch.

Pinscher von 1820 Grm., seit 15 Stunden nüchtern wird durch allmähliches Einbringen von 20 C.-Ctm. Alkohol in den Magen betäubt. Präparation der Carotis ohne Empfindung. 10 h 20 m Blutdruck 84—88.

Innerhalb 10 Min. werden zweimal 0,1 Kaffein in je 6,0 Wasser subcutan injicirt.

10 h 30 m	Blutdruck	84—88.
10 h 37 m	„	106—110.
10 h 40 m	„	120—128.
10 h 41 m	„	102—110.

Thrombus.

10 h 55 m Herzschlag durch eingesenkte Nadel gezählt ist gegen 180 und kräftig. Athmung 80 in der Minute, sehr kräftig. Temp. im Rectum 36,3.

Losgebunden bleibt das Thier auf der Seite liegen.

7. Versuch.

Bastard von 5710 Grm. erhält nüchtern binnen 80 Min. 50 C.-Ctm. Alkohol. Ganz betäubt um

10 h 35 m Blutdruck 70—90.
10 h 36 m Beide Vagi durchschnitten.
10 h 37 m Blutdruck 105—115. 0,5 Kaffein in 40,0 Wasser subcutan.
10 h 40 m Blutdruck 125—140.
10 h 45 m „ 120—130.
10 h 50 m „ 120—122.
10 h 55 m „ 110—115.
11 h 5 m „ 105—115.

Der Puls war vor der Durchschneidung unter 160, nach derselben 210, nach dem Kaffein 250, worauf er sich lange hielt. Um 10 h 56 m wurden wieder 0,25 Kaffein injicirt, sie änderten aber an der Druckhöhe nichts.

Um zu sehen, ob nicht vielleicht die Drucksteigerung zwischen 10 h. 37 m. und 45 m. Nachwirkung der Vagustrennung sei, so unwahrscheinlich das im Hinblick auf den 6. Versuch auch war, controlirte ich das eigens, indem ich bei einem anderen durch Alkohol betäubten Hunde ohne Kaffein die Curve vor- und nachher aufnahm. Sie war zuerst: 70—75. Durchschneidung: 95—110 zwei Minuten später. Von da ab sank sie anhaltend, um 15 Min. später wieder auf 70—75 zu stehen, worauf sie noch weitere 15 Min. verblieb.

Ich habe von den Blutdruckversuchen auch die graphischen Dar-

---

1) Bei Pflüger V. S. 618.

stellungen aufgenommen; sie bieten jedoch nichts dar, was ihre Zeichnung erforderlich machte. Aus allem geht hervor, dass mittlere Dosen Kaffein auch den Blutdruck steigern. Die gegentheiligen Resultate von Aubert beziehen sich auf stärkere Dosen. Er injicirte „stets" direct in die Jugularvene ein- oder zweiprocentige Lösungen, so z. B. einem Thier von 3850 Grm. 0,5 Kaffein. Darauf sinkt der Druck von 144 sogleich auf 57, nach 30 Sec. auf 29 und in der 60. Sec. verendet das Thier. Im zweiten Versuch bekommt ein Hund von 7260 Grm. direct ins Herz 0,20 Kaffein. Vor der Injection ist der Druck 165, nach derselben 108; weitere 40 Sec. nach Beendigung der Injection 140, und 50 Sec. nach dieser 163. Gleich darauf aber sinkt er plötzlich auf 53 Mm. — Der dritte Versuch verläuft nach 0,25 Kaffein bei einem Wachtelhund in etwas mehr als einer Minute von 110 durch 72, 88, 28, 108 wieder 28 sodann allmählich in 3 Minuten auf 14 Mm. Die meisten dieser Versuche wurden unter Curare und künstlicher Respiration angestellt, manche mit Morphin oder Chloral, der 30. zum Beispiel mit Morphin, Curare, künstlicher Athmung, Kaffein und Chloral. Für meine Ziele ist diese Versuchsanordnung zu complicirt. Ich begnügte mich mit der Alkoholnarkose, weil sie mir die heftigen respiratorischen und sonstigen Bewegungen des Thieres eliminirte, ohne mich zur künstlichen Athmung zu nöthigen, und weil sie ferner als typisch für viele Lähmungszustände beim Menschen gelten kann, wobei Kaffein als Heilmittel in Betracht kommt.

Versuch 7 zeigt auch, was schon Leven angibt, dass die Drucksteigerung nicht vom Vagus abhängig ist. Wieviel die beiden andern Factoren, das Herz selbst und der Zustand der Gefässe, daran betheiligt sind, wird erst festzustellen sein. Eine directe Erregung des Herzens durch das Kaffein ist jedenfalls vorhanden, das beweist schon die Zunahme der Frequenz in allen Fällen.

Unfreiwillige Versuche am Menschen lassen das Kaffein ebenfalls als ein die Thätigkeit des Herzens steigerndes Agens erkennen. Ich will nur auf zwei neuere und weniger bekannt gewordene Fälle hinweisen.

Dr. Curschmann erzählt (Deutsche Klinik. 1873. S. 377), dass er zu einer Frau gerufen wurde, die plötzlich erkrankt sein sollte. Dieselbe war ein Jahr vorher nach ihrer ersten Entbindung an Anämie behandelt und aufs Land geschickt worden, von wo sie vor zwei Tagen zurückkehrte. Die Periode, die von ihrem Wiedereintritt an schwach, aber doch regelmässig aufgetreten war, wurde in den ersten Tagen des Monates erwartet, blieb aber aus. Der Ge-

danke an eine etwaige Schwangerschaft muss der Frau aus irgend einem Grunde so quälend gewesen sein, dass sie, um einen Abortus einzuleiten, eine sehr starke Kaffeeabkochung zu sich nahm, welche folgendermaassen bereitet war:

250 Grm. frisch und leicht gebrannte, fein gemahlene **Kaffeebohnen** wurden mit 500 Grm. siedendem Wasser übergossen und das Ganze noch circa 5 Minuten im Kochen erhalten; der Auszug wurde dann durch ein dichtes wollenes Filter so stark als möglich durchgepresst. Das ganze Quantum trank die Frau ohne einen Zusatz auf einmal aus.

Schon 1/4 Stunde nachher traten die ersten beängstigenden Zufälle auf. Der Arzt, der zwei Stunden nach dem Genuss der Abkochung eintraf, fand die Patientin auf dem Sopha sitzend, da sie weder im Bette, noch auf dem Sopha liegen wollte. Das Gesicht war blass und drückte die höchste Seelenangst aus. Patientin weinte, jammerte in Einem fort, glaubte sterben zu müssen, klagte über Luftmangel und das Gefühl, als wenn die Brust ihr zusammengeschnürt würde. Sie klammerte sich hülfesuchend an Möbel und nahe stehende Personen an, rückte unruhig von der Stelle, suchte sich zu erheben, sank aber immer wieder kraftlos zurück. Die Glieder, namentlich die Hände, befanden sich in stetem Zucken, das bisweilen an Chorea erinnerte, so dass Patientin Nichts in den Händen zu halten im Stande war.

Sie erkannte Personen und Umgebung, war sich auch der Ursache ihres Zustandes bewusst, aber trotzdem war das Sensorium offenbar nicht vollkommen frei; denn sie hatte am folgenden Tage nur verschleierte Erinnerungen von dem, was um diese Zeit mit ihr vorgegangen war. Eine brauchbare, zusammenhängende Antwort war von der Kranken nicht zu verlangen. Sie hörte kaum auf das, was man mit ihr sprach und fuhr immer mit denselben Redensarten in demselben lamentabeln Tone fort.

Entsprechend den Klagen der Kranken über heftige, zeitweise zum Erstickungsgefühl sich steigernde Athemnoth war die Respiration mühsam, kurz und rasch (24—30 in der Minute). Die Untersuchung der Lungen ergab nichts Abnormes.

Eine besondere Klage der Patientin war heftiges Herzschlagen. Der Herzstoss war an normaler Stelle auffallend stark, fast hebend, so dass die Erschütterung in etwas grösserem als gewöhnlichen Umfange sich der Brustwand mittheilte. Die Herztöne laut und klappend, aber überall rein. Puls 112. Das Arterienrohr eng, fühlt sich hart an, Puls auffallend gespannt, exquisiter Pulsus celer.

Eine Stunde nach dem Genuss trat neben Brechneigung heftiger ırchfall ein, der bis in die Nacht dauerte. Fast alle halbe Stunden olgte eine ganz dünne wässerige Stuhlentleerung, selbst mehrere mittelbar hintereinander. Nur geringe Leibschmerzen, aber hefer Tenesmus.

Noch quälender war der häufige Harndrang, der die Patientin ang, alle 1/4 Stunden zu uriniren. Die Menge des Harns war nz bedeutend vermehrt, das specifische Gewicht auf 1014 rabgegangen. Farbe hellgelb, ohne fremdartige Bestandtheile, auf ıffein wurde nicht untersucht.

Der Zustand dauerte so, bis spät am Abend unter dem Einsse des gereichten Morphium etwas Ruhe und kurzer Schlaf sich gte. Den übrigen Theil der Nacht brachte Patientin unruhig, ist wachend oder in kurzem, durch lebhafte Träume oder Phansien unterbrochenen Halbschlummer zu. Erst nach etwa 48 Stdn. ıren die Symptome der Vergiftung nach und nach verschwunden. e vermisste Menstruation trat dann in gewohnter Weise ein.

Für die von mir zu betrachtenden Fragen steht damit in Einang das Nachfolgende:[1])

Eine 30jährige Frau von zartem Bau und krankhafter Reizbarit bekam 0,24 Kaffein pro dosi, zweimal täglich, verordnet. Nach ıfnahme des zweiten Pulvers stellte sich Schwindel und Mattigkeit ı. Starke Präcordialangst trat hinzu, Herzklopfen, sehr freıenter Puls, Abdominalpulsation, heftiges Zittern der Exmitäten, hörbares Zähneknirschen, beängstigende Eingenommenheit s Kopfes, krampfartige Empfindung am Hals und Nacken. Der ıstand dauerte drei Stunden, verlor sich dann allmählich und war ch 24 Stunden ganz vorbei.

Die Heftigkeit der Wirkung von zweimal 0,24 — welche Zeit rischen beiden Gaben liegt, ist nicht angegeben — erklärt sich s dem schwachen blutarmen und gereizten Zustande der Patientin. rerichs nahm 1,5 Kaffein auf einmal. Nach Verlauf von 15 Min. ırde sein Puls voll und hart, die Zahl stieg von 70 auf 80, der ɔpf wurde schwer und eingenommen, Sausen vor den Ohren und chter Schwindel, starkes Pulsiren der Arterien am Kopf, grosse ıruhe und Aufregung. Dauer eine Stunde, von wo an Nachlassen r Heftigkeit. Aehnliches bei den Schülern von C. G. Lehmann, ılche von 0,3—0,6 eingenommen hatten. Bei Aubert erregten 5 nach Verlauf von einer Viertelstunde geringe Pulsbeschleunigung,

1) Obermedicinalrath Kelp. In den Memorabilien von F. Betz. 1877. S. 494.

später nur Eingenommenheit des Kopfes und Zittern der Hände, was beides bald vorüberging.

Man sieht, dass in Betreff der Empfänglichkeit grosse persönliche Unterschiede vorliegen. Andere Genussmittel bieten sie ja ebenfalls dar. Der Fall von Kelp mahnt zur Vorsicht bei heruntergekommenen Personen. Lebensgefahr wird man nicht so leicht eintreten sehen, wohl aber eine Reaction auf das Medicament, welche dem Arzt keineswegs angenehm sein kann.

Besonders J. Lehmann hat durch seine Untersuchungen die Frage angeregt, was in unserem Kaffeeaufguss zur hauptsächlichen Wirkung gelange. Wir haben nach dem jetzigen Stand unseres Wissens es darin mit drei wirksamen Körpern zu thun, mit dem Kaffein, den Kalisalzen und den brenzlichen Röstproducten.

Den durchschnittlichen Gehalt an Kaffein haben mehrere Untersucher, zuletzt Aubert, bestimmt. Er fand im Kaffeefiltrat auf rohe Bohnen berechnet 2/3 Procent. Etwas mehr, nämlich 4/5 Procent, bekam Payen. Das gäbe also im Mittel auf 1 altes Loth (= nahezu 17 Gramm) etwa 0,12 freies Kaffein.

In dem Fall von Kelp tritt nach zweimal der doppelten Gabe von 0,12 der ganze Symptomencomplex der Vergiftung ein. Aehnliches findet sich bei Leven und bei Aubert von einmal 0,5 erwähnt. Es lässt sich deshalb das Quantum von 0,12 auf einmal in heissem Wasser genommen — was ja seine Aufsaugung beschleunigen muss — sicherlich nicht als wirkungslos für den Organismus bezeichnen, wenn auch die Wirkung davon, z. B. in den Versuchen von Aubert, subjectiv sich nicht deutlich machte. Das Kaffein gehört andererseits zu den fremden Stoffen, an welche der Organismus sich bald gewöhnt. In meinen sämmtlichen Versuchen trat das hervor, wenn ich denselben Hund einigemal benutzte. Will man also Aussergewöhnliches damit erzielen, so muss beim erwachsenen Menschen die Gabe über das reguläre im Kaffeeaufguss enthaltene Quantum hinausgehen.

Aubert kommt zu dem Schluss, es sei sehr zu bezweifeln, dass das Kaffein das wirksamste Princip im Kaffeefiltrat vorstelle. Der Kaligehalt sei so bedeutend, dass er zu weiteren experimentellen Prüfungen auffordere. Er selbst hat dann deren auch eine grosse Zahl angestellt, wobei er — so viel ich ersehen kann — die frühere Methode beibehielt, seine Lösungen direct in die Jugularvene zu injiciren. Sehen wir, wie die Dinge sich verhalten, wenn

beim Menschen die Kalisalze des Kaffeeaufgusses vom Darmkanal aus zur Aufsaugung gelangen.

Nach dem genannten Forscher sind aus gerösteten Bohnen gegen 2,2 Procent, als Chlorkalium [1]) bestimmt, im Aufguss enthalten. Das gäbe von 1 Loth gebrannten Kaffee gegen 0,37 KCl. Diese Gabe ist sicherlich höchst wirksam, wenn wir sie einem Thier ins Herz spritzen. Dass sie aber beim Menschen vom Magen aus einen nur irgendwie merkbaren Eindruck machen könne, scheint mir durch die Selbstversuche von Bunge als unwahrscheinlich dargethan. [2]) Er nahm nüchtern — im Fleischextract — auf einmal 1,0, 2,3 und 3,6 Kali (als K_2O berechnet), ohne dass Puls, Temperatur und Allgemeinbefinden eine Aenderung zeigten. Die letzte Dosis auf KCl berechnet würde davon nahezu 5,0 Grm. ergeben, also das Dreizehnfache desselben Salzes im gewöhnlichen Kaffeeaufguss. Und kommt vielleicht hierbei die geringere Diffusionsfähigkeit der Kalisalze des Fleischextractes dem KCl des Kaffees gegenüber in Betracht, so erfahren wir aus der unter Aubert's Leitung entstandenen Arbeit von Dehn, dass 2,0 reines wasserfreies KCl — also das mehr wie Fünffache des gewöhnlichen Kaffeeaufgusses — mit heissem Wasser eingeführt nur wenig verwerthbare subjective Erscheinungen hervorriefen [3]): Kopfschmerz bei einem „sehr oft und leicht“ daran leidenden Organismus.

Ueber den Einfluss der brenzlichen Substanzen des gerösteten Kaffees sind mir folgende experimentelle Angaben in der Literatur bekannt. Die erste von J. Lehmann sagt:

„Die Einnahme des Destillats (von 4 Loth = 66,6 Grm. gerösteten Bohnen in 4 „Gläsern“ auf einen Tag vertheilt) brachte eine angenehme Aufregung und einen gelinden Schweiss im Körper des G. M. hervor, und das nüchterne Gefühl verschwand wie bei Genuss von Kaffeeabkochung vollkommen. Die Wirkung des empyreumatischen Oels auf die Hirnthätigkeit schien sich weniger auf die Phantasie wie gerade auf den Verstand zu äussern, was ich später durch mehrere andere Versuche noch bestätigt fand. Den Wassergehalt des Harns sieht man im Ganzen sich wieder vermehren, während eine bedeutende Verminderung der Phosphorsäure, hauptsächlich aber des Harnstoffs eingetreten ist. Auf die quantitativen Verhältnisse des Chlornatriums schien dasselbe keinen Einfluss zu haben. Die eingetretene bedeutende Verminderung der festen Bestandtheile im Harn nach Genuss von empyreumatischem Oel zeigt, dass dasselbe stärker auf die Verlangsamung des Stoffwechsels einwirkt,

1) a. a. O. V. 628. IX. 116.
2) Arch. f. Physiol. IV. 241.
3) Ueber die Ausscheidung der Kalisalze. Inaug.-Dissert. Rostock 1876. S. 17 u. 28.

wie das Kaffein, und ihm demnach diese Wirkung des Kaffeeabsudes hauptsächlich zuzuschreiben ist.

Bei einer doppelten Dosis von Destillat, die ich dem G. M. zu trinken gab, bekam er Congestionen, starken Schweiss und Schlaflosigkeit.

Bei zwei anderen Individuen, denen ich ebenfalls einigemal von dem Destillat zu trinken gab, zeigten sich ganz ähnliche Wirkungen wie bei G. M., aber nebenbei bekamen sie kurz nach Einnahme derselben Stuhlentleerungen. Es scheint demnach, dass es diese empyreumatischen Stoffe sind, welchen die häufige Wirkung des Kaffeeabsudes, die Darmbewegung zu beschleunigen noch zugeschrieben werden muss."

Und bei O. Nasse heisst es S. 66:

Das Kaffein wurde in die Untersuchung hineingezogen, weil dem Kaffee eine stuhlbefördernde Wirkung zugeschrieben zu werden pflegt. Einem ausgewachsenen Kaninchen wurden deshalb 0,2 Grm. Caffeinum purum in die Vena jugularis injicirt; nach 30 Secunden stellte sich ein starker, 1 Minute anhaltender Tetanus ein, dann heftiges Zittern mit tetanischen Streckungen mehrere Minuten lang abwechselnd. Während dieser ganzen Zeit setzte der Darmkanal seine übrigens ziemlich schwachen Bewegungen unverändert fort. Jene erwähnte Eigenschaft des Kaffees konnte also keinenfalls ihre Ursache in dem Kaffein haben, sondern es mussten, ihr Bestehen vorausgesetzt, die bei dem Rösten des Kaffees entstehenden empyreumatischen Producte dieselbe dem Kaffee verleihen. Dass diese Annahme richtig war, lehrte ein Versuch, in welchem ich einem Kaninchen einige Tropfen eines sehr starken Aufgusses von frisch geröstetem Kaffee in das Blut injicirte. Die Injection rief nebst schwachen Krämpfen des Thieres selbst eine kurz dauernde tetanische Zusammenziehung des ganzen Darmkanals hervor. 25 Minuten später wurde die Injection wiederholt mit einer etwas geringeren Menge: 10 Secunden nach derselben traten ebenfalls heftige Contractionen der Gedärme auf."

In dem oben citirten Werk von Marvaud finde ich S. 305 folgende einer Pariser Dissertation von 1868 entnommene Angaben:

„Ayant soumis à la distillation un litre d'une forte infusion de café torréfié, et ayant obtenu par ce moyen environ 200 grammes d'un liquide qui joignait à l'odeur et à la saveur aromatiques du café une légère âcreté et une odeur empyreumatique assez prononcée, Méplain constata, après l'ingestion de cette boisson, une accélération du pouls de 64 à 72 pulsations par minute. Il crut donc devoir attribuer à la caféone les phénomènes d'excitation vasculaire (accéleration de la circulation, diminution de la tension vasculaire, coloration de la face, etc.) qui apparaissent immédiatement après l'ingestion de l'infusion de café noir. — Nos recherches personnelles nous ont conduit à accepter complétement les idées de Méplain sur la part qui doit être attribuée à la caféone dans les effets primitifs qui apparaissent du côté de la circulation, après l'ingestion d'une fort infusion de café torréfié."

Marvaud bringt auf S. 308 einige sphygmographische Curven, um diese Auffassung zu stützen; die erste, die des normalen Arterien-

rohres, die zweite nach der Aufnahme von Kaffeon, die dritte nach der von Kaffein. Es ginge daraus hervor, dass das Kaffeon die Gefässspannung mässigt, das Kaffein dagegen (300 Grm. roher Kaffee waren abgekocht und das Filtrat von einem 26jährigen Gesunden aufgenommen) sie erheblich verstärkt.

Rabuteau (a. a. O. 733) lässt über das Kaffeon, d. h. die brenzlichen Riechstoffe des gerösteten Kaffees, beziehentlich seines Heisswasserauszuges, sich folgendermaassen vernehmen:

„En effet, j'ai reconnu à la caféone les propriétés excitantes attribuées au café. Chacun sait que l'infusion de café empèche le sommeil et que cet effet n'est pas constant. On a attribué à tort cette difference d'action à l'idiosyncrasie; c'est à la différence de composition du café qu'il faut la rapporter. Tandis qu'une infusion de café contenant beaucoup de caféone arrête le sommeil, on peut dormir après l'usage d'une infusion qui a été debarrassée de caféone par une ébullition prolongnée, et de celle qui a été préparée avec du café trop torréfié ou du café vert, qui renferme cependant une faible quantité d'une essence particulière qui lui donne son odeur caractéristique. Enfin j'ai reconnu que la caféone, de même que toutes les essences, est toxique."

Die experimentelle Ausführung dieser Dinge liegt mir nicht vor, sondern nur der Bericht an die Pariser Akademie, welchem eine lange Discussion folgte, an der sich Payen, Dumas und Chevreul betheiligten. Sie erstreckte sich allerdings am wenigsten auf das Kaffeon, sondern auf die Frage des Nährwerthes von Kaffee und Cacao überhaupt.

Manche meiner Leser werden dem Namen Kaffeon hier zum ersten Mal begegnen. Er stammt von zwei französischen Chemikern, Boutron und Frémy, welche die flüchtigen Röstproducte der gebrannten Bohnen durch Ausschütteln des Destillats mit Aether zuerst isolirten. Sie erhielten eine ätherisch-ölige Substanz. Ob über deren Eigenschaften und Zusammensetzung nähere Angaben vorhanden sind, blieb mir unbekannt, weil ich in allen französischen Quellen, auch in dem grossen Wörterbuch von Würtz (Bd. C, von 1870), immer nur die beiden Namen und sodann wenige Zeilen über das Kaffeon ohne das Citat der Originalarbeit verzeichnet fand. Noch weniger als das bringen die paar deutschen Autoren, welche das Kaffeon erwähnen. Wer sich mit dem Gegenstand eingehend beschäftigen will — was chemisch und physiologisch ganz lohnend sein dürfte —, möge weitersuchen. Ich habe drei Prüfungen an Hunden mit dem Kaffeedestillat angestellt.

8. Versuch.

Junger Hund von 720 Grm. — 22,0 besten ostindischen Kaffees regulär geröstet werden in einem gewöhnlichen Apparat mit 150 heissem

Wasser infundirt und durchgeseiht. Davon werden 50 C.-Ctm. überdestillirt. Es ist eine leicht gelbliche Flüssigkeit von sehr aromatischem Geruch und Geschmack, die sich beim Erkalten etwas trübt. 25,0 davon werden gegen 14° C. warm dem Hündchen in den Magen gebracht. Das Thier zeigt äusserlich keine Veränderung, die Temperatur im Rectum bleibt sich gleich, die Zahl der Herzschläge steigt auf kurze Zeit von 110 auf 145 pro Minute.

9. Versuch.

Junger Pinscher von 1790 Grm. Wird mit Alkohol vom Magen aus betäubt. 16 Grm. des nämlichen Kaffee mit 100 Wasser von 97 C. übergossen. Von dem Filtrat werden 12 C.-Ctm. überdestillirt und dem Thier an zwei Stellen subcutan injicirt. Verbindung der Trachea mit einem Marey'schen Tympanum und der rotirenden Trommel. Als Resultat ergibt sich: Sechs Minuten etwa nach der Injection beginnt eine Verdoppelung des Athmens nach Qualität und Quantität. Sie steigt ziemlich rasch, ohne Uebergang, zu dieser Höhe an und sinkt allmählich wieder auf die Abscisse der sehr niedrigen Anfangsathmung herab.

10. Versuch.

Pinscherbastard von 1840 Grm. ebenfalls durch Alkohol vollständig narkotisirt. Der Blutdruck in der Cruralis beträgt 76 Mm. Hg und ändert sich nicht auf Einstechen der Injectionsnadel. 20 C.-Ctm. eines Kaffeedestillats von 85 C.-Ctm. (150 heisses Wasser auf 20 Grm. gebrannten Kaffee) subcutan und 50 C.-Ctm. durch die Schlundsonde beigebracht setzen den Druck in 10 Minuten auf 68, in 15 auf 66 und in etwa 40 Minuten (vom Anfang an gezählt) auf 56 Mm. Hg herab. Dabei sind die einzelnen Hubhöhen des Ventrikels aber etwa doppelt so stark und bleiben es bis zum Ende der Beobachtung. Die Pulsfrequenz betrug vor dem Kaffeon in der Viertelminute 39, stieg auf 42, blieb darauf eine Zeit lang und war 38 zu der Zeit, als der Blutdruck 56 Hg war. Das Thier erholt sich im Lauf der nächsten Nacht von der schweren Alkoholnarkose.

Das Resultat dieser Versuche liegt ziemlich klar vor, bis auf die Entscheidung, ob wir die Gefässerweiterung, welche allein die Drucksenkung bedingen konnte und welche auch schon sphygmographisch dargethan wurde, als paretisches Symptom oder in dem Sinne von Goltz als Reizeffect gefässerweiternder Nerven [1]) zu deuten haben. Letzteres entspräche mehr dem sonstigen Charakter der Kaffeonwirkung. Weitere Versuche mögen es entscheiden.

Was ich aus den Arbeiten meines Laboratoriums über unsern Gegenstand mittheilte, vorzüglich das über die Temperatursteigerung, steht in so engem Zusammenhang mit der Frage nach dem Verhalten

1) Arch. f. Physiol. IX. 174.

s Stoffwechsels, dass ich als geboten erachte, darauf hier einzuhen, obschon ich selbst nur indirect zu diesem Theil beigetragen be. In den Lehrbüchern aller Arten finden sich die widersprendsten Ansichten davon niedergelegt. Es hat das seinen Grund dem Widerspruche der Experimentatoren unter einander. Und ch ist es nicht gleichgiltig, wie man über den indirecten Nährrth des Genussmittels denkt, von welchem im Zollverein von 68—71 alljährlich über 1½ Million Centner consumirt wurden.[1])

Die Autoren, welche dafür eintraten, dass der Kaffee, d. h. sein ffein und sein brenzliches Oel, als Sparmittel auf den Körper wirke, dass unter seinem Einfluss also die Bildung eines der uptexcrete herabgesetzt werde, sind Böcker, J. Lehmann, ammond, Jomand und Rabuteau. Ihnen stehen gegenüber, ils verneinend, theils das genaue Gegentheil sagend — dass also r Kaffee den Stoffwechsel eher steigere — C. G. Lehmann, erichs, Hoppe-Seyler, Voit und Roux.

Aus der ersten Gruppe will ich nur Rabuteau, als den jüngn, näher erwähnen. Er und sein Schüler, Eustratiades aus nyrna, arbeiteten am Menschen und am Hunde. Kaffein sowohl, e gerösteter Kaffee gaben ihnen als Resultat, dass auch sie „s'ils contribuent pas beaucoup à la nutrition, ils empêchent la dénution; en d'autres termes, ces substances agissent comme la cendre i est jetée sur le feu." Der Autor tritt ganz der Meinung von e bei, welcher den Kaffee unter die „medicaments d'épargne" hnet. Der nämlichen Ansicht seien auch Payen und Bouchart. Am meisten wurde sie bekanntlich von Marvaud entwickelt.

Hätte Rabuteau die zahlreichen Versuche von Voit (a. a. O. n 69—124) gekannt, ebenso die daran anknüpfende Kritik der n Böcker, J. Lehmann und Hammond, statt 1870 zu glauben, ss „aucune expérience scientifique quelque peu suivie, si ce ne nt celles de Böcker, n'avait été faite à ce sujet", so würde seine thode gewiss davon beeinflusst worden sein und damit auch sein gebniss. Bei dem Eindruck, den die ganze Anordnung und Ausrung von Voit's Experimenten macht, wird man kaum anstehen, als entschieden schwerer wiegend anzusehen, und demgemäss ner Meinung beizupflichten, dass dem Kaffee keine Verminderung, her eine Vermehrung" des Stickstoffumsatzes zukommt. Die Unschiede seien aber so klein, dass er weitere Schlüsse daraus nicht hen wolle. Die dem Versuchsthier täglich gereichte Menge des

---

1) Kolb, Handb. d. vergleich. Statistik. 7. Aufl. Leipzig 1875. S. 809.

Kaffeeaufgusses aus 35 Grm. gerösteter Bohnen muss bei dem Gewicht des Hundes von 28 Kilo jedenfalls als ausreichend erachtet werden, um die diätetischen Wirkungen studiren zu können. Eustradiades hatte pro dosi 0,3 Kaffein aufgenommen, in einer zweiten Versuchsreihe einen Aufguss von 60 Grm. geröstetem Kaffee. Dort bekam er eine Abnahme von über 28, hier von über 20 Procent des Harnstoffs.

Wichtig scheint mir auch das Resultat, welches Hoppe-Seyler bekam. Sein kleiner Hund erhielt täglich neun Tage lang 0,1—0,4 Kaffein, zusammen 1,1 Grm., dabei natürlich gleiche Diät. Die Menge des Harnstoffs war so wenig verringert, dass der Autor kein Gewicht darauf legen will[1]), dagegen war die Kohlensäure von 11,41 auf 13,28 im Mittel von 18 Athmungsversuchen je von etwa 60 Minuten Dauer gestiegen. Ungeachtet der ergiebigen Ernährung hatte der Hund am Ende der Versuchstage um etwa 3 Procent an Körpergewicht verloren, obwohl er äusserlich keine Veränderung durch das Kaffein bemerken liess.

Die Versuche von Roux sind wie die von Voit sehr zahlreich. Er stellte sie an unter dem Einfluss von Wasser, von geröstetem Kaffee, von chinesischem Thee und von ungeröstetem Kaffee. Hier die Folgerungen, welche er selbst aus ihnen zieht. Ich gebe nur die, welche uns zunächst angehen:

„Les quantités d'urée, d'acide urique, de chlore et d'acide phosphorique expulsées en 24 heures avec l'urine sont très-sensiblement constantes dans les mêmes conditions de régime et d'alimentation. L'ingestion d'une grande quantité d'eau n'augmente pas les quantités d'urée, d'acide urique, d'acide phosphorique, excretées en 24 heures. La quantité de chlore rejetée en 24 heures croît avec les urines émises, et par consequent avec les boissons ingerées.“

„Chez un sujet qui n'est pas habitué à l'usage du café, l'ingestion de cette liqueur augmente tous les matériaux solides de l'urine. L'augmentation porte surtout sur l'urée et le chlore. Le rapport moyen du chlore à l'urée n'est pas changé.“

„Si l'on fait un usage continu du café, il se produit bientôt une acclimatisation; les effets sont moins marqués, l'excrétion de l'urée et du chlore devient normale. Ces conclusions sont applicables au thé.“

Ich habe die Resultate von Roux mit seinen Worten auch deshalb dargelegt, weil ich sie in unserer referirenden Literatur an mehreren viel benutzten Stellen nicht wiedergegeben finde. Sie scheinen mir in Verbindung mit den früheren deutschen Ergebnissen entscheidend für die Beantwortung unserer Frage zu sein. Man kann

1) Vgl. ferner hierüber Voit, a. a. O. 129.

ihnen auch nicht einwenden, sie seien mit einem complicirten Gemisch, dem gewöhnlichen Kaffeeaufguss, angestellt, denn durch die Anwendung des ungerösteten Kaffees fällt das Kaffeon fort. Roux sah auch dann den Harnstoff erheblich steigen (S. 590). Ein dritter in dieser Weise wirksamer Körper ist als im Kaffee vorkommend nicht bekannt, das Kaffein allein thut das Nämliche, wie der Aufguss der gerösteten Bohnen, und so bleibt jedenfalls das Alkaloid als stoffwechselsteigernd dargethan.

Frerichs setzte die Vermehrung des Harnstoffs nach Kaffein auf dessen Uebergang in ersteren Körper. Bekanntlich ist das Kaffein mit der Harnsäure nahe verwandt. Dass jedoch dieses Moment nicht allein in Betracht kommt, scheint aus den Ergebnissen von Roux hervorzugehen, in denen es S. 592 heisst, dass die anfängliche Vermehrung des Harnstoffs und der Chlorate bei der Gewöhnung an die Aufnahme des Kaffein aufhöre. Bei dem Hergang, wie Frerichs sich ihn dachte, wäre das wohl nicht zu erwarten.

Ich glaube nach allem das Facit ziehen zu dürfen, dass die Untersuchungen über den Einfluss des Kaffein auf den Stoffwechsel mit dem, was ich betreff der Temperatur gefunden, ganz übereinstimmen. In dem oben (S. 34) gegebenen Resumé wird man statt Temperatur nur Harnstoff und Kohlensäure zu setzen haben, um das Richtige zu treffen. Dabei lässt sich nicht verhehlen, dass eine Wiederholung der Experimente von Hoppe-Seyler aus dem Jahre 1857, soweit sie das Gas angehen, nach den neueren Methoden von grossem Interesse wäre, ebenfalls eine eingehende Prüfung des Kaffeon, von dem stärkere Gaben, wie ich aus Analogien vermuthe, recht wohl den Stoffwechsel herabsetzen mögen.

Folgende allgemeine Thesen — die vielen Einzelheiten ergeben sich leicht aus dem von mir beigebrachten literarischen und experimentellen Material — werden für den heutigen Stand unseres Wissens wohl berechtigt sein:

1) Das Kaffein und das Kaffeon haben in mittleren Dosen erregende Wirkungen auf das Gehirn, das Herz, die Athmung und die Wärme.

2) Ein nennenswerther erregender Einfluss der Kalisalze ist bei der gewöhnlichen kräftigen Dosirung des Kaffees und bei der Aufnahme vom Darmkanal aus nicht wahrscheinlich.

3) Stoffersparende Einwirkungen des heissen Aufgusses von geröstetem Kaffee sind mit Sicherheit bis jetzt nicht dargethan worden. Soweit derselbe in der gebräuchlichen Gabe den Stoffwechsel überhaupt erkennbar ändert, ist eher an das Gegentheil zu denken.

4) Die vom aromatischen Kaffeeöl bewirkte Steigerung der Körperwärme, ist wie beim Weingeist eine nur subjective, veranlasst durch die stärkere Füllung der Hautgefässe.

Aus manchem Punkt der vorstehenden experimentellen Resultate wird man eine wissenschaftliche Zustimmung zu der Maassregel der preussischen Regierung entnehmen können, welche auf Grund praktischer Erfahrung für Truppen bei angestrengten Märschen an Stelle des bisherigen Getreidebranntweins eine tägliche Ration Kaffee setzte. Das geschah, wenn ich mich recht erinnere, zu Anfang der 60er Jahre. Man scherzte anfangs viel über die Kaffeemühlen, womit bewaffnet die Compagnien ins Feld zu ziehen hätten; aber die Sache hat sich, wie ich aus der eigenen Erfahrung zweier Feldzüge sagen kann, gut bewährt. Die Versuche, welche Parkes, der leider verstorbene englische Professor der Militärhygieine, im Aschantikrieg darüber anstellen liess, bestätigten das. Nur verlangt er eine grössere Ration, 2 Unzen = 60 Grm. gebrannter Bohnen pro Tag und Mann bei sehr anstrengenden Märschen. Der Branntwein passe erst nach dem Marsch, und auch dann nur in mässiger Menge. Warum der Anregung, die der Weingeist verleiht, so regelmässig das Gegentheil folgt, während dieselbe beim Kaffee ohne diese Reaction unvermerkt abklingt, ist eine weitere theoretisch wichtige Frage, auf welche ich vielleicht bei meinen Untersuchungen über die Narkotica zurückkommen werde.

Wir finden das Kaffein in fünf ganz verschiedenen, aber sämmtlich als Genussmittel dienenden Pflanzen anwesend, es sind: der Kaffeebaum (*Coffea arabica*) aus Westasien und Ostafrika stammend; der Theestrauch (*Thea chinensis*) in China seit den ältesten Zeiten cultivirt; der Yerbastrauch (*Ilex paraguayensis*), das Lieblingsgetränk und tägliche Bedürfniss der Bewohner eines grossen Theiles von Südamerika; der Paullinienstrauch (*Paullinia sorbilis*), dessen schwarze Samen in Brasilien besonders auf Reisen zur Bereitung einer erfrischenden Limonade verwendet werden; und der Colabaum (*Cola acuminata*), in Guinea wachsend, welcher die sogenannten Guru-Nüsse liefert, eine hochgeschätzte, beim Sklavenhandel oft als Münze dienende Frucht, aus der man den „Kaffee von Sudan" bereitet. Die so weit auseinander wohnenden Völker haben sicherlich gegenseitig nichts von ihrem Geschmack erfahren, und doch stiessen sie alle auf die kaffeinhaltige Pflanze, machten sie zu ihrem unentbehrlichsten Genussmittel und verbreiteten ihr gemeinsames Ingredienz in Form des Kaffee- Thee- oder Yerbaaufgusses über die ganze civilisirte Erde.

Darin scheint mir mehr wie ein Zufall zu liegen: ein Beweis

für die primitive Erfahrung, dass die Aufnahme der kaffeinhaltigen Pflanzentheile angenehm erregend auf die ermüdeten Nervencentren einwirkte. Alle fünf werden geröstet, um dadurch aus den übrigen Bestandtheilen das dem einzelnen Getränk eigene Arom zu entwickeln. Das Kaffein wird durch die zum Rösten nöthige Hitze nicht zerstört; man kann es unzersetzt mit den Dämpfen sublimirt sogar auffangen. Zusammen mit dem Arom verleiht es den Aufgüssen ihren belebenden Einfluss, welcher, wie die Versuche an Thieren und die Beobachtung am Menschen darthun, im Wesentlichen auf ganz ähnliche Ursachen zurückzuführen sind.

Der Cacaobaum (*Theobroma Cacao*) Centralamerika's ist als sechster in der Reihe zu erwähnen. Seine Bohnen enthalten nach A. Mitscherlich gegen 1,5 Procent Theobromin, ein Alkaloid, das chemisch dem Kaffein nahe verwandt ist, denn dieses ist Theobromin plus CH_3. Auf das Nervensystem scheint es in ganz ähnlicher Weise zu wirken. Als die Spanier in Mexiko einfielen, fanden sie eine hochentwickelte Cultur jenes Baumes vor, aus dessen gerösteten Samen die Eingeborenen ihr Nationalgetränk darstellten. Wie Marvaud mittheilt (p. 352), war die beste Sorte ein Privileg der Soldaten Montezumas. Noch heute ist der Cacao das unentbehrliche Nahrungs- und Erfrischungsmittel des Soldaten spanischer Race. Vor dem Kaffee und dem Thee hat er die Anwesenheit nährender Stoffe voraus; den Mangel des belebenden Aroms ersetzt man bekanntlich durch den Zusatz von Gewürzen. Schon die alten Mexikaner bedienten sich zu diesem Zweck der Vanille.

Bonn, im Januar 1878.

III.

Weitere Beiträge zur Entstehungsgeschichte der Endocarditis.

Von

Professor Klebs.

(Hierzu Tafel II.)

Im 4. Bande dieses Archivs, in meiner 6. Abhandlung über die Spaltpilzerkrankungen des menschlichen Organismus, habe ich eine Reihe von Beobachtungen niedergelegt, welche zeigten, dass das ganze grosse Gebiet der für gewöhnlich als rheumatische bezeichneten Erkrankungen, mit Einschluss der Pneumonien, Nephritiden und Endocarditiden, welche jenen klinischen Process compliciren oder vielmehr einen integrirenden Theil desselben bilden, durch Spaltpilze hervorgebracht werden, welche ihrer besonderen Eigenschaften und Formen entsprechend, von mir als eine eigene Art aufgefasst und mit dem Namen der Monadinen belegt wurden. Das Experiment gestattete den anatomischen Befund zu ergänzen und den Nachweis zu liefern, dass diese Spaltpilze, den auf natürlichem Wege erkrankten Theilen entnommen und in geeigneter Weise gezüchtet, Thieren in passender Weise applicirt, im Körper dieser genau dieselben Veränderungen hervorbringen, wie sie an ihrer Fundstelle vorhanden gewesen waren.

Obwohl somit an der Hand eines nicht unbedeutenden Materials, nämlich in 19 Fällen, jene nach dem üblichen medicinischen Ausdruck der Erkältung zugeschriebenen Affectionen in ihrer genetischen Zusammengehörigkeit und in ihrer Bedeutung als parasitäre Affectionen meiner Ansicht nach genügend aufgeklärt waren, scheint doch dieser Nachweis das Vertrauen oder den Beifall der Fachgenossen nur in geringem Maasse erlangt zu haben; möglich, dass Vielen diese Auffassung als zu einfach erschienen und dass ein starker Hang zum Mystischen Manche verhindert, ein unklares, aber liebgewordenes Dogma einer einfachen Thatsache zu opfern; für Diese wird es eines immer erneuerten Nachweises des von uns behaupteten constanten Vorkommens dieser Spaltpilze bei den genannten Affectionen bedürfen

und schliesslich werden auch Andere diese so offenkundigen und einem gewandten Untersucher unschwer zugänglichen Verhältnisse bestätigen müssen. Wir können der Anerkennung entbehren und warten, bis dieser Zeitpunkt eintritt, und höchstens bedauern, dass die klinische Medicin sich so spät um Thatsachen kümmert, welche von der weittragendsten therapeutischen Bedeutung sind.

Noch schwieriger aber ist es zu verstehen, wenn ein neuester Forscher in diesem Gebiete, ein Professor der pathologischen Anatomie, indem er einige entsprechende Beobachtungen zu weitgehenden Schlüssen verwerthet, dieser älteren Beobachtungen mit keinem Worte gedenkt, sondern nur anführt, dass vor ihm noch Niemand die acute Endocarditis schlechthin als die Folge einer mikrokokkischen Infection betrachtet hätte, wenn auch, fügt derselbe hinzu, Orth sich einer solchen Anschauung nähert.[1]) Ich finde zwar an der bezeichneten Stelle von Orth's Compendium keine andere Angabe, als dass die maligne oder diphtheritische Endocarditis auch als bakteritische bezeichnet werde, weil man bei derselben eben diese Organismen gefunden habe, also nichts anderes, als was schon von Heiberg und vielen Anderen aus ihren Befunden abgeleitet wurde. Dass aber die acute Endocarditis, wie Köster meint, schlechtweg als eine parasitäre Affection zu bezeichnen ist, haben weder seine Vorgänger, noch er selbst mit Recht behaupten können, da dieselben immer nur den als specifisch infectiös betrachteten Formen ihre Aufmerksamkeit zuwandten. Dass diese letzteren bakteritischer Natur sind, wird wohl kein pathologischer Anatom seit Jahren mehr bezweifelt haben. Ich hatte indess eine viel weiter gehende Ansicht aufgestellt, nämlich die, dass sämmtliche sog. Formen der Endocarditis mykotischer Natur seien; und hatte somit wohl das Recht erlangt, dass meine Beobachtungen bei Behandlung dieser Frage in Betracht gezogen werden.

Was die von Köster aufgestellte Theorie der Entstehung aller dieser Processe auf embolischem Wege betrifft, so wird sich später Gelegenheit finden, dieselbe zu discutiren. Hier sei nur bemerkt, dass meiner Ansicht nach die früheren Beobachter eines Vorkommens der Mikrokokken in den Gefässen sehr guten Grund gehabt haben, eine solche, freilich äusserst verlockende Anschauung nicht zu acceptiren. Allenfalls lässt sich diese Anschauung für die septischen Formen, von denen K. einen Fall beschreibt, plausibel machen, für die monadistischen Endocarditiden trifft sie in keiner Weise zu, da hier überhaupt embolische Processe gar nicht vorkommen.

1) Köster, Die embolische Endocarditis. Virchow's Archiv. Bd. 72.

Es nöthigt mich diese Publication, so gern ich dies vermeiden möchte, etwas eingehender die ganze Endocarditis-Frage zu behandeln und mich nicht, wie ich es ursprünglich beabsichtigte, auf die monadistischen Processe zu beschränken, für welche wir seit meiner Arbeit über dieselben, also seit 1875 ein grösseres Material gesammelt haben; scheint ja doch auch Köster seinen Fall, weil die Patientin Gelenkschmerzen gehabt, für einen rheumatischen anzusehen und somit auch dieses Gebiet in den Bereich seiner embolischen Endocarditis ziehen zu wollen.

Die neueren Lehrbücher der pathologischen Anatomie (Orth, Birch-Hirschfeld) unterscheiden eine chronische und acute Form, und nehmen damit den älteren klinischen Standpunkt, dessen Richtigkeit oder Unrichtigkeit von anatomischer Seite eigentlich gar nicht entschieden werden kann, wieder auf. Ich stimme darin Köster vollständig bei, dass diese Eintheilung eine unzuverlässige sei, indem man z. B. das Alter mancher verrucösen Bildung durchaus nicht im Stande ist, zu bestimmen. Ferner wird dann die acute Form wieder eingetheilt in eine verrucöse und ulceröse, von denen die letztere ausschliesslich als mykotische bezeichnet wird. Auch gegen diese Differenzirung muss ich erhebliche Bedenken erheben: So lange man sich darauf beschränkt, die einzelnen pathologischen Formveränderungen einfach zu registriren, lässt sich eine derartige Trennung rechtfertigen und ist vielleicht im Interesse des Lernenden ganz zweckmässig. Sowie man aber damit eine bestimmte, allgemein-pathologische, ätiologische Bedeutung verbindet, kommt man immer in die Gefahr, Zusammengehöriges auseinanderzureissen und das Verständniss zu erschweren durch Vervielfältigung der Arten, für welche kein klarer, naturwissenschaftlich zu begrenzender Charakter nachzuweisen ist. Die zu weit getriebene analytische Methode verleitet uns dann leicht unsere Aufmerksamkeit gar zu sehr auf Detailfragen zu lenken. Da die pathologisch-anatomischen Veränderungen, soweit sie der makroskopischen Betrachtung zugänglich sind, vorzugsweise Gewebsveränderungen, sei es sog. activer oder passiver Natur, ihren Ursprung verdanken, so besitzen dieselben eine gewisse Einförmigkeit; klassificiren wir hier nun noch nach den kleinen Differenzen, welche zumeist von der Intensität des ursächlichen Processes, von der besonderen Beschaffenheit des veränderten Organs abhängen, zum Theil natürlich auch von der Art des Processes, so verliert man nothwendiger Weise eine zusammenhängende

Betrachtung und schafft künstliche Systeme, welche in der praktischen Anwendung nicht mehr Stich halten. Es versteht sich, dass ich hieraus den betreffenden Autoren keinen Vorwurf machen will, es ist eben die Tendenz einer Schule, welche sich immer mehr von der klinischen Betrachtung entfernt. Ich bezweifle aber, ob der Anhänger sich in dem zersplitterten und unübersichtlich gewordenen Material leicht zurechtfinden wird. In dieser Beziehung geht uns die Klinik mit gutem Beispiel voran, welche, wenn ich die Entwickelung unserer Lehre in der Neuzeit richtig verstehe, schon ernste Anstrengungen macht, dem ätiologischen Standpunkt wieder zu seinem Recht zu verhelfen; ich habe dies, freilich noch vielfach unvollkommen und in schüchterner Weise, in meinem Handbuch versucht; ein ganz entschiedener Standpunkt konnte natürlich erst nach umfassenderer Erfahrung gewonnen werden und ist es immerhin nicht leicht, sich von den Traditionen der Schule zu emancipiren. Uebrigens muss auch hier gebührend hervorgehoben werden, dass Virchow gerade in einigen Fällen, so namentlich was Tuberkulose, Syphilis, Geschwülste betrifft, ganz auf diesem Boden steht; nur die leidige Entzündung beherrschte noch zu sehr die nicht für specifisch gehaltenen Processe. Erst wenn es allgemein anerkannt sein wird, dass auch die sog. entzündlichen Processe nichts anderes sind, als eine ganze Reihe verschiedenartiger Infectionskrankheiten, wird auch in diesem Gebiete das künstliche durch das natürliche auf ätiologischen Gesichtspunkten beruhende System verdrängt werden.

Für die Endocarditis glaube ich nun die Bildung mindestens zweier grosser, ätiologisch und auch anatomisch scharf gesonderter Gruppen vorschlagen zu dürfen: der monadistischen oder rheumatischen und der septischen Form; wahrscheinlich werden sich noch eine ganze Reihe anderer, so der malleösen, leprösen, syphilitischen, vielleicht auch typhösen, variolösen u. s. w. anschliessen lassen; doch liegt hierfür noch nicht genügendes, mikroskopisch hinreichend durchforschtes Material vor. Ich zweifle aber nicht daran, dass auch für diese Formen sich schliesslich auch makroskopisch brauchbare Merkmale werden finden lassen, wie solche für Syphilis und Tuberkulose gewonnen wurden.

Auf Grund der obigen Eintheilung lassen sich nun die beiden Formen schärfer als bisher trennen: die eine derselben glaube ich ausschliesslich als septische Form bezeichnen zu sollen und nicht als diphtheritische, weil bei der allgemein als diphtheritisch anerkannten Rachen- und Larynx-Infection endocarditische Erkrankungen überhaupt nicht leicht vorkommen. Es beginnt dieser Process be-

kanntlich mit feinen röthlichen Anflügen an den Schliessungslinien der Klappen. Früher, als man die entzündlichen Veränderungen in den Geweben als das eigentlich Wesentliche des ganzen Processes betrachtete, wollte man das Verhältniss zwischen der Thrombenbildung auf den Klappen und der Veränderung des Klappengewebes sich so vorstellen, dass jene eine Folge der ersteren sein müsse; man war demnach geneigt, leichte Anschwellungen der Klappen unter den thrombotischen Auflagerungen, welche allerdings häufig genug vorhanden sind, als primäre Veränderung aufzufassen. Die Entscheidung über die Berechtigung dieser Anschauung kann natürlich nur durch die anatomische Untersuchung geliefert werden; diese ergab theils nur ödematöse Infiltration, theils zellige Wucherung; in anderen Fällen aber fehlen sämmtliche Gewebsveränderungen, wie ich nach zahlreichen und durch lange Jahre fortgesetzten Studien über diesen Punkt glaube mit voller Sicherheit behaupten zu können. Es ist kaum nöthig zu sagen, dass wer diese Ueberzeugung gewonnen hat, diese Gewebsveränderungen als secundäre zu bezeichnen genöthigt ist. Welches sind nun die primären Veränderungen? Nach meinen Erfahrungen einfach die Mikrokokkenauflagerungen auf der freien Klappenfläche, über welche alsbald eine dünne Schicht von Faserstoff sich ausbreitet und hiermit die zuerst locker liegenden Massen fixirt. Es findet sonach hier genau derselbe Vorgang statt, wie bei den secundären Thrombenbildungen in den Venen hinter den Klappen derselben, wie ich dies in meinen „Schusswunden“ beschrieben habe.

Als Erläuterung dieser Anschauung sei hier ein Fall eingeschaltet, welcher diese Verhältnisse besonders deutlich erkennen lässt.

Fall 1. S. N. 1150 vom 11. Nov. 1876. Zaradnicek, Marie. 14 Jahre alt. Ileo-Typhus, Pneumonia duplex lobularis, Laryngitis typhosa, Decubitus, Abscessus emb. renum. Krankheitsdauer 4 Wochen, 3 Tage vor dem Tode Schüttelfrost.

Aeusseres: Körper klein, schwächlich gebaut, hochgradig abgemagert, am rechten Trochanter eine handtellergrosse Stelle, an welcher die Haut von zahlreichen dicht aneinander stehenden Abscessöffnungen durchbrochen ist, die Epidermis zum Theil abgelöst. Das subcutane Zellgewebe ist hier röthlich verfärbt, hier und da eitrig infiltrirt; die umgebende Musculatur von zahlreichen, punktförmigen Eiterherden durchsetzt. Am linken Trochanter, den äusseren Femurcondylen und den Ellenbogen mehr oberflächliche Decubitusstellen.

Brust: Unterhaut fettarm, Muskeln mässig entwickelt, im Herzbeutel reichlich klare Flüssigkeit; das Herz mässig gross, fettreich, sehr schlaff; in den Herzhöhlen frische Faserstoffgerinnsel; Herzfleisch dünn, blass, brüchig. Klappe schlussfähig, die Ränder der Bicuspidalis etwas gallertig verdickt; an der linken und hinteren Aortenklappe sind die

einander zugekehrten Hälften etwas verdickt, wie aufgelockert, an der concaven Seite leichte Auflagerungen geronnenen Blutes. Linke Lunge zart fixirt, im Pleuraraum reichliche Faserstoffgerinnsel, an der Lungenpleura eine gelblich gefärbte, nekrotische Stelle. Gewebe des Oberlappens lufthaltig, mit reichlichen, lobulären, eitrigen Herden; der untere Lappen luftleer, schlaff hepatisirt, mit spärlichen Eiterherden. In den Bronchien viel schleimig-eitrige Inhaltsmasse. Rechte Lunge ebenso beschaffen. — Schleimhaut des Pharynx leicht geröthet, Tonsillen leicht geschwellt, Oesophagus blass, Larynx leicht geröthet, am rechten Stimmband eine hanfkorngrosse Abscessöffnung, Schilddrüse sehr klein. Aorta thor. zart, über dem Zwerchfell 80 Mm. Umfang.

Bauchhöhle: Lage der Eingeweide normal. Milz stark vergrössert, mit zarter, gespannter Kapsel. Pulpa rothbraun. Linke Niere gross, Kapsel zart, leicht ablösbar, Oberfläche glatt, graubläulich gefärbt. Rechte Niere ähnlich, besitzt an der Oberfläche einen taubeneigrossen dunkelblau gefärbten Herd, innerhalb dessen zahlreiche punktförmige Abscesse liegen. Mesenterialdrüsen vergrössert, grau gefärbt. Dünndarm collabirt, Dickdarm durch Gas ausgedehnt. In jenem die Schleimhaut stark geröthet, den Plexus entsprechen ausgebreitete Geschwüre die gereinigt, mit abgeschwellten Rändern. Die Follikel schwärzlich pigmentirt. Die Gallenblase stark dilatirt, 17 Ctm. lang und 4 Ctm. breit, mit reichlicher Menge einer trüben, grauen, schleimigen Flüssigkeit gefüllt. Die Wandung verdickt, die Schleimhaut aufgelockert, am oberen Ende zwei hanf- und erbsengrosse Geschwüre mit scharfen Rändern, an der Mündung des D. cysticus ein Divertikel. Leber mittelgross, blassgelb, von derber Consistenz. Flexura sigmoides mit den Adnexis des Uterus durch alte Adhäsionen verwachsen. Geschlechtsapparat ohne Veränderung, Harnblase leer, blass.

Schädelhöhle: Leichte Trübung und Oedem der Pia mater, Hirnsubstanz blass und zähe.

Von den vorstehend geschilderten Veränderungen ist demnach nur eine als eine ältere, der typhösen vorangegangene zu bezeichnen, nämlich der Hydrops cystidis felleae, der vielleicht mit der chronischen Peritonitis in der Umgebung des Uterus und der Flexura sigmoides in Zusammenhang zu bringen ist. Die Geschwüre der Gallenblase wurden als septische aufgefasst. Somit ist es sicher, dass die makroskopisch äusserst geringe Affection der Aortenklappen selbst jünger ist, als die gereinigten Typhusgeschwüre des Darms; der 3 Tage vor dem Tode eintretende Schüttelfrost wurde vielleicht durch die Loslösung von Thromben von den Aortenklappen bedingt und wäre dann die Nierenaffection nicht älter als 3 Tage. Dass ferner die septische Infection von der Decubitusstelle des rechten Trochanter ausging, kann nicht zweifelhaft sein. Es bestätigt somit der Fall die früher geäusserte Ansicht, dass die bei Typhus bisweilen eintretende Endocarditis als eine septische aufzufassen ist. Von grossem Interesse ist der mikroskopische Befund, den ich nach vorzüglichen

von Prof. **Eppinger** angefertigten Präparaten geben kann; eines der für unsere Ansicht geradezu beweisenden Verhältnisse gibt die Abbildung, welche dem oberen Rande einer der erkrankten Aortenklappen entnommen ist.



Man sieht auf der rechten Seite die derben Lagen senkrecht aufsteigender Fasern, welche sich auf der inneren Seite der Klappe befinden, die quergestellten Zellen und Fasern der mittleren, die Hauptmasse des Klappengewebes bildenden Schicht und die dünne äussere Lage mit längsgerichtetem Faserverlauf. Alles dieses ist im Wesentlichen unverändert. Nur an dem freien Rande der Klappe, zu oberst in der Abbildung erkennt der Kundige unschwer eine mikrokokkische Infiltration des Gewebes, welches hier seine äusseren Conturen vollkommen bewahrt hat. Vom freien Rande nach abwärts dringen zuerst in zusammenhängendem Lager, dann in einzelne Ballen gesondert, die gleichgrossen Körnchen in die Tiefe des Gewebes ein; im Präparat sind sie mit Hämatoxylin tiefblau gefärbt, während die Zellen des Gewebes nur eine schwache Tinction [1]) angenommen haben. In ihrem Centrum findet sich eine scharf abgegrenzte Stelle von sehr schwacher Färbung und homogenem Aussehen, eine Bildung, welcher wir in weiter vorgeschrittenen Fällen noch vielfach begegnen werden. Gewebszellen fehlen hier ganz und gar und sei betreffs dieser durchaus eigenthümlichen Bildung hier nur bemerkt, dass es sich um Umwandlungsproducte der Spaltpilze im necrotisirten Gewebe handelt.

Während nun an dieser Stelle freie Auflagerungen an der Oberfläche fehlen, wahrscheinlich bei der Präparation abgestreift sind,

---

1) Bezüglich der Hämatoxylinfärbung der Spaltpilze will ich bemerken, dass es für dieselbe oft vortheilhaft wird, den Ueberschuss des Farbstoffes mit Essigsäure zu entfernen. Die Färbung der Spaltpilze erweist sich dabei als dauerhafter, als diejenige der Gewebselemente.

zeigen tiefer an der concaven Seite der Klappe gelegene Partien des Präparates dieselben noch völlig intact. Zu oberst gegen den freien Rand kommen Lagen von Mikrokokken, von 5—10 Mm. Dicke, innerhalb deren unregelmässig zerstreute Kerne und spindelförmige Zellen, die abgelösten Endothelien oder deren Reste, gelagert sind.

Noch weiter gegen den Grund des Sinus folgen Lagen frischer Blutgerinnsel, unter denen Mikrokokkenschichten liegen, die Gewebsgrenze ist hier nicht mehr deutlich zu erkennen, denn von diesen oberflächlichen Massen dringen zu Ballen geformte, tiefblau gefärbte Körnerhaufen tief in das Gewebe ein, bis in die Mitte der Klappe; auch hier fehlt noch jede Spur von Zellenwucherung, das Schiboleth der älteren Endocarditis-Lehre. Wir schliessen daraus, dass die Invasion der Spaltpilze die primäre Veränderung ist; erst im weiteren Verlauf des Processes macht sich die Zellthätigkeit geltend und modificirt dann allerdings in sehr erheblicher Weise das pathologisch-anatomische Bild.

Während dieser einfache Sachverhalt vollkommen unzweideutig ist, bleibt es dagegen fraglich, wodurch die Blutgerinnung hervorgebracht werde, ob hierfür die durch die Mikrokokkenauflagerung gesetzte Unebenheit der Oberfläche oder irgend welche chemischen, von jenen angeregten Vorgänge eine Rolle spielen. Da keineswegs immer diese ersten Thrombenbildungen reich an weissen Blutkörperchen sind, kann ich auch den letzteren in diesem Fall keinen Einfluss auf die Blutgerinnung zugestehen; und, da ferner bis jetzt noch keine Andeutungen für eine besondere gerinnungserregende Eigenschaft der septischen Mikrokokken vorliegen, muss man auch von dieser Möglichkeit vorläufig absehen, obwohl nicht zu leugnen ist, dass die Frage noch erst einer weiteren Untersuchung zu unterwerfen ist.

Wir haben vorläufig daher nur die mechanischen Momente der Mikrokokkenauflagerung als die wahrscheinliche Ursache der Bildung der Blutgerinnsel auf den Klappen in Betracht zu ziehen. Köster findet dieses Moment nicht ausreichend und scheint gerade von diesem Gesichtspunkte aus die in seinem Fall besonders reichliche Anfüllung der Klappengefässe mit Mikrokokken zu einer allgemeinen Theorie der secundären Endocarditis verwerthen zu wollen. Selbst die bekannte Thatsache, dass intrauterin die rechte Seite des Herzens der Endocarditis zugänglicher ist, als die linke, genügt ihm nicht als ein Beweis, dass die freie Blutbahn der Weg ist, auf welchem die Infection den Herzklappen zugeführt werde. Ich vermag

diese Zweifel nicht zu theilen und deshalb fällt für mich ein sehr wesentlicher Grund fort, nach einer anderen Entstehungsweise der secundären Endocarditis zu suchen. Andererseits ist es natürlich sehr schwer, das Nichtvorhandensein einer Mikrokokkenimplantation in den Klappengefässen nachzuweisen, wenn dieselbe von sehr geringem Umfange ist. Thatsache indessen ist es, dass man bei besonders frischen Fällen die Auflagerung der Spaltpilze an der Oberfläche der Klappen ohne Schwierigkeit nachweisen kann. Wären für gewöhnlich schon Mikrokokkenembolien an solchen Stellen vorhanden, so sollte man doch erwarten, hier die bekannten Bilder der ähnlichen Vorgänge in dem Herzmuskel, den Nieren u. s. w. zu finden; man müsste erwarten, dass hinter den verstopften Stellen der Gefässe sich rothe Thromben bilden und später Abscesse in der Klappensubstanz, was alles nie oder sehr selten vorkommt. Ebensowenig dürfte die meist ziemlich ausgedehnte Auflagerung auf den Schliessungslinien der Klappen zu der embolischen Theorie passen.

Nach Erwägung dieser allbekannten Verhältnisse muss ich die Frage erheben, ob nicht dennoch, trotz der Verneinung seitens Köster's die Gefässerfüllung in seinem Falle als eine der Oberflächenauflagerung folgende Veränderung aufzufassen ist? Werden die äussersten, dem Rande und der Oberfläche der Klappe zunächst liegenden Capillaren von den eindringenden Mikrokokken verschlossen, so ist eine weiter gegen das Centrum fortschreitende Thrombose nicht zu erwarten. Immerhin will ich zugeben, dass gelegentlich ein embolischer Ursprung der Klappenmykose sich wird nachweisen lassen; indessen zu einer Verallgemeinerung dieser Anschauung sehe ich um so weniger Grund, als überhaupt das Gefässsystem der Klappen für das Auftreten von Embolien keine besonders günstigen Verhältnisse darbietet, wie der Mangel derartiger Veränderungen in anderen embolischen Processen wohl deutlich genug beweist.

Die Frage, weshalb gerade an den Schliessungslinien der Herzklappen Auflagerungen von Mikrokokken so ausserordentlich häufig stattfinden, ist unschwer zu beantworten; dass hier das jedenfalls sehr heftige Zusammenschlagen dieser Theile der Klappen in Frage kommt, braucht kaum besonders betont zu werden. Gewiss müssen hierdurch aufgelagerte kleinste Theilchen festgedrückt, vielleicht sogar in die Substanz der Endothelien hineingepresst werden. Gerade dieser letztere Vorgang wird als ein sehr wesentliches Beförderungsmittel der Gewebserkrankung an diesen Stellen anzusehen sein, wogegen andere Theile des Endocardiums Auflagerungen von Mikrokokken darbieten können, ohne dass das Gewebe in den Zu-

stand der Entzündung geräth. Bei manchen Mykosen, so bei Milzbrand, geschieht dies sogar in hervorragender Weise und sind es hier vielleicht die körperlichen Verhältnisse der Bacillen, welche ein Anhaften an den Schliessungslinien erschweren und Klappenveränderungen somit nicht zu Stande kommen lassen. Doch wären über diese Frage noch weitere Studien zu machen; sehr anerkennenswerth ist dabei die Mahnung Köster's, die anatomische Untersuchung des Herzens mit Rücksicht auf diese Verhältnisse vorzunehmen und namentlich das Einführen der Finger in die Ostia atrio-ventricularia zu vermeiden. Ebenso unzweckmässig ist in solchen Fällen natürlich auch das Abspülen der Innenfläche des Herzens mit Wasser.

Die weiteren Veränderungen der septischen und ebenso der typhösen, variolösen und jeder Endocarditis, welche acute mykotische Processe begleitet, hängen von der mehr oder weniger destruirenden Eigenschaft der auf den Klappen abgelagerten Organismen und von der Dauer des Krankheitsprocesses ab. Bei der ersteren Form können unter Umständen die Thromben sehr umfangreich werden, aber sie erlangen keine bedeutende Festigkeit, zerfallen deshalb gewöhnlich rasch, zu embolischen Vorgängen Veranlassung gebend. Nur kleinere thrombotische Massen, wahrscheinlich die Reste ausgebreiteter, aber nicht sehr mächtiger Thrombose können bei günstigem Verlauf des Processes zurückbleiben und sich allmählich organisiren, jene bekannten, sog. warzigen Excrescenzen bildend. Im entgegengesetzten Fall, bei sehr raschem Zerfall, d. h. bei sehr reichlicher Entwicklung der Mikrokokken in den Thromben, breitet sich die Veränderung auf das Klappengewebe aus, hier ebenfalls durch das Eindringen der Mikrokokken eingeleitet: es entstehen die sogenannten ulcerösen Formen der Endocarditis. Auch hier ist das erste die Gewebsnekrose durch die Invasion der Organismen, erst später entwickelt sich die Zellanhäufung, der reactive Process im Gewebe. In den bei weitem zahlreichsten Fällen dürfte der Vorgang hiermit seinen Abschluss finden, indem der tiefgreifende mykotische Process keine Heilung und keine Restitution mehr zu Stande kommen lässt. Ich wenigstens entsinne mich keines einzigen Falles, in welchem man etwa eine narbige Schrumpfung oder eine hyperplastische Wucherung des Gewebes mit Sicherheit auf einen septischen Ursprung zurückführen konnte. In manchem Fall, welcher eine derartige Deutung allenfalls zulässig erscheinen lassen könnte, dürfte es sich eher um eine Complication mit monadistischen Processen handeln. Ich könnte solche Fälle von Puerperalprocessen anführen, wenn ich mich nicht scheute, diese Auseinandersetzung zu sehr zu verlängern. Hier

sei nur bemerkt, dass in der That nicht alle schweren puerperalen Infectionsprocesse den septischen zuzurechnen sind.

Eines noch möchte ich hier hervorheben bezüglich der Bezeichnung dieser Form. Der Namen der diphtheritischen ist gewählt worden, als man das charakteristische Merkmal dieser Affection in der Hautbildung zu erkennen glaubte. Nun die Vorgänge bei der echten Diphtheritis genauer bekannt sind, genügt es offenbar nicht mehr, die Membranbildung und den zerstörenden Charakter des Processes als einzige Kriterien anzuwenden, sondern man muss die Art und Entwicklung der Spaltpilze, welche bei demselben auftreten, in Betracht ziehen. Aber auch wenn man diese Forderung, welche noch Manchem zu weitgehend erscheinen mag, nicht anerkennen will, sollte man doch endlich aufhören alles diphtheritisch zu nennen, was Oberflächenzerstörungen hervorbringt, oder gar die körnigen Massen, welche schon Virchow hier gesehen hat, als genügend zur Diagnose der Diphtherie zu erklären, wie dies noch neuerdings Rosenstein thut.[1]) Es ist dies eine Frage, bei welcher der pathologische Anatom gehört werden sollte: In früherer Zeit konnte man wohl in der dünnen und oft entfärbten Gerinnselschicht auf den Klappen ein Analogon der diphtheritischen Membran sehn; jetzt aber, wo durch unablässige Arbeit immer wieder der rothe Blutthrombus als das Substrat dieser Auflagerung erkannt ist, sollte eine schärfere Unterscheidung eintreten. Wie schon aus dem früher Gesagten hervorgeht, ist doch die Aehnlichkeit nur eine äusserst oberflächliche, echte diphtheritische Herzaffection aber noch niemals nachgewiesen.

Eine ebenso kritiklose Auffassung hat zur Bildung der verrucösen Form der Endocarditis geführt. Noch niemals hat Jemand an dieser Stelle ein Analogon dessen gesehen, was wir an den Schleimhäuten als warzige Bildungen kennen. Mir gehen doch Jahr für Jahr mehr als 1000 Herzen durch die Hand; trotz dieses grossen Materials bin ich ausser Stande auch nur einen Fall anzuführen, der sich mit jenen Haut- und Schleimhautwucherungen vergleichen liesse, trotzdem ich auf diesen Punkt seit Langem Achtung gegeben habe und somit von einem Uebersehen gar nicht die Rede sein kann. Vielmehr muss ich vermuthen, dass es hiermit, wie mit so vielen Dingen und Behauptungen in der Pathologie geht, dass sie sich wie ein erblicher Schaden von Autor zu Autor fortpflanzen. Für eine besondere Form der warzigen Endocarditis müsste doch zuerst nachgewiesen werden, dass dieselbe ohne andere Veränderungen vor-

1) Ziemssen's Handbuch. Bd. VI.

kommen kann. Virchow in seiner bekannten Arbeit[1]) hat in der That eine solche Behauptung gar nicht aufgestellt, sondern nur dargethan, dass das Wesen der Endocarditis überhaupt in den Gewebsveränderungen der Klappen liege; damals war diese Auseinandersetzung, was die histologischen Veränderungen der Klappen betrifft, vollständig zutreffend und am Orte gegenüber der früher vertretenen Anschauung von der exsudativen Natur der endocarditischen Veränderungen; jetzt, wo diese letztere Anschauung weit hinter uns liegt, wäre es aber entschieden fehlerhaft, an einer Auffassung der Dinge festhalten zu wollen, welcher unsere gegenwärtigen Kenntnisse noch nicht zu Gebote standen. Zwar fühlen wir überall schon bei Virchow, dass die naheliegende und auch von ihm in den Vordergrund geschobene mechanische Auffassung der Endocarditis ihn selbst nicht vollkommen befriedigt; dennoch ist er weit entfernt, diejenigen Veränderungen zu erkennen — welche der parenchymatösen Veränderung vorangehen. Er sagt ausdrücklich: „die Endocarditis ist wohl nie in ihrem höchsten Grade die Folge rein mechanischer Einwirkungen; vielmehr gehört dazu wahrscheinlich immer noch ein besonderer innerer Grund.“ Der letzte Ausdruck deutet darauf hin, dass schon damals die allgemeine körperliche Disposition, welche er später genauer als Aplasie des Gefässsystems definirt hat, eher vorschwebte, als die mykotische Anschauung, welcher er erst später zustimmt.[2]) — Ist nun diese Anschauung einmal angenommen, so fragt es sich, dürfen wir die verrucöse Endocarditis, welche von Virchow oder vielmehr von seinen Nachfolgern zu einer besonderen Form erhoben wurde, in der That als eine besondere, aus dem Rahmen der ätiologisch erkannten Formen von Endocarditis heraustretende anerkennen? A priori lässt sich eine solche Möglichkeit nicht in Abrede stellen; dagegen fragt es sich, ob diese Form wirklich selbstständig vorkommt? Hierauf muss ich entschieden mit Nein antworten: erstens kennen wir keine weiteren progressiven Entwickelungen der bekannten warzigen Excrescenzen der Herzklappen, kein Papillom derselben, wie wir ein Papillom des Larynx, des Magens, des Uterus u. s. w. kennen, und zweitens hat auch die Klinik noch nicht den Begriff der verrucösen Endocarditis als eines besonderen pathologischen Zustandes entwickeln können. Rosenstein setzt sie mit vollem Recht zu den rheumatischen Erkrankungen und schätzt ihre prognostische Bedeutung nach dem,

---

1) Ges. Abh. S. 505 ff.

2) Beiträge z. Geb. u. Gyn. I. u. Arch. 56. 1872.

wie er meint, fast gewissen Uebergang in schwere Klappenfehler (a. a. O. S. 85). In dem Kapitel der Aetiologie figuriren zwar noch eine Anzahl anderer Processe, aber es wird ihnen keine weitere Beachtung bezüglich der Diagnose und Therapie geschenkt, ganz entsprechend unserer Anschauung, dass es sich bei den verrucösen Formen, welche sich gelegentlich auch nach anderen Infectionskrankheiten finden, nur um abgelaufene Processe, um Reste früherer Erkrankung handelt, welchen keine weitere pathologische Bedeutung zukommt. — Ich glaube mich daher in Uebereinstimmung mit den gegenwärtigen klinischen Anschauungen zu befinden, wenn ich diese Form als eine besondere aufzugeben vorschlage, da sie an sich keiner weiteren Entwickelung fähig ist und im Gefolge der verschiedenartigsten Processe auftreten kann. Am häufigsten tritt sie unstreitig bei den leichteren Formen rheumatischer Erkrankung auf und kann hier eine grössere Bedeutung haben, insofern sie ihren infectiösen und daher recurrirenden Charakter bewahrt.

Wir kommen somit zu der zweiten grossen Gruppe der Endocarditis-Formen, welche sich durch ihre progressive Entwicklung charakterisiren, der ätiologisch als rheumatische oder monadistische zu bezeichnenden Endocarditisform. Auch hier kommen im Anfange einfache Schwellungen der Klappen, gelegentlich auch ulceröse Processe, vorwiegend aber bindegewebige Neubildungen vor, die schon Froriep ganz trefflich mit dem Namen der rheumatischen Schwiele bezeichnete. Dieser Gruppe gehört die grosse Reihe der zu Klappenfehlern führenden Herzerkrankungen an, die im Einzelnen hier zu schildern überflüssig wäre. Das gemeinsame aller dieser Formen in ätiologischer Beziehung ist der monadistische Ursprung, wie ich an der citirten Stelle nachgewiesen habe und wie hier noch eingehender an einer grösseren Reihe seither gesammelter Fälle weiter erläutert werden soll. Es wird sich aus dieser Darstellung ergeben, dass es sich hier um Partialeffecte einer Allgemeinerkrankung, der monadistischen oder rheumatischen Affection handelt und freut es mich, auch hier mich mit der sich immer mehr Bahn brechenden klinischen Anschauung in Uebereinstimmung zu finden, nach welcher, wie z. B. Rosenstein ausführt, Nephritis und Endocarditis als Coeffecte einer dritten, beiden gemeinsamen Ursache aufgefasst werden müssen; ähnlich spricht sich auch Bartels aus. Es wird demnach wohl nicht mehr lange dauern, dieses unbekannte Dritte in der besonderen Art der mykotischen Infection zu finden, welche ich schon vor Jahren als die gemeinsame Ursache bezeichnet und aus der häufigen Coincidenz dieser und anderer

sogenannter interstitieller, d. h. bindegewebsbildender Processe nachgewiesen habe. Jetzt, nachdem Jahre hindurch für jeden Fall unseres Leichenmaterials dieser Nachweis der Anwesenheit jener Organismen geleistet ist, nachdem in zahlreichen Fällen unter der Controle meiner Assistenten und Zuhörer diese Thatsache immer wieder demonstrirt und in jedem Falle die Frage des Aut-Aut gestellt ist, wird man wohl nicht mehr eine Thatsache unbeachtet lassen dürfen, welche für unsere ganze theoretische und praktische Auffassung des Processes maassgebend sein muss.

Wiederholen wir es hier also nochmals als unsere festeste Ueberzeugung, dass die sog. verrucöse Endocarditis entweder der secundär umgestaltete Rest einer septischen Endocarditis ist oder das Anfangsstadium der rheumatischen darstellt. Was nun die Entwickelung dieser letzteren betrifft, so unterscheidet sie sich in ihrem Beginne makroskopisch sehr wenig von der septischen; es handelt sich zunächst um Fibrin- oder Blutauflagerungen; denn die Gerinnsel schliessen immer im Anfange rothe Blutkörperchen ein und bestehen im Uebrigen aus einem dichten, feinfaserigen Netzwerk. Unterhalb dieser Schicht zeigt nun aber die mikroskopische Untersuchung eine oft sehr dünne Lage von Mikrokokken, welche schon jetzt sich als deutlich verschieden von den septischen erkennen lassen. Die einzelnen Körnchen sind grösser, als jene, fast 0,5 μ. und liegen in einer Gallerte eingebettet, welche eine helle Zone um jedes Körnchen bildet; die Körnchen selbst sind in regelmässigen Parallelreihen angeordnet; endlich fehlt ihnen die bräunliche Farbe der septischen Mikrokokkenballen. Während noch vor einiger Zeit es sehr nöthig gewesen wäre, die parasitäre Natur dieser Bildungen weitläufig zu demonstriren, können wir uns gegenwärtig, wo die Bekanntschaft mit diesen Dingen fast allgemein geworden, auf diese wenigen Züge beschränken und brauchen nur noch hinzuzufügen, dass diese Körnchen die Färbung mit Hämatoxylin in ausgezeichneter Weise annehmen. Andere Farbenreactionen werden noch später zur Sprache gebracht werden müssen. Indessen wollen wir dem Anfänger zu Liebe auch hier nicht unterlassen, hervorzuheben, dass zu richtiger Erkenntniss dieser Dinge Vergrösserungen von 6—700 nothwendig sind, diese Beobachtungen also nicht mit Hartnack Obj. 7 oder 8 gemacht werden können, die früher fast allein im Gebrauch waren. Hartnack Syst. 9 oder Seibert 7 sind hierzu unumgänglich nothwendig; es kann deshalb auch nicht der Anspruch erhoben werden, dass schon vor der Anwendung dieser stärkeren Systeme die Natur

dieser Körperchen von irgend wem erkannt war, höchstens mag dieselbe vielleicht geahnt worden sein.

Die weiteren Veränderungen des Klappengewebes hängen nun davon ab, dass diese Organismen in das Gewebe eindringen und sich in demselben weiter entwickeln; bleiben sie an der Oberfläche und vermehren sie sich daselbst in mässiger Weise, so bleiben auch die Blutgerinnsel daselbst spärlich, ja es findet hier sogar eine Wiederauflösung derselben statt, in der Art, wie dies von Panum vor längerer Zeit für Blutgerinnsel dargethan ist, welche in die Circulation eingeführt wurden. Statt der zusammenhängenden röthlichen, leistenartigen Auflagerung auf den Schliessungslinien bleiben die Massen nur an einzelnen Punkten derselben haften, welche dieses Festhaften besonders begünstigen, so an den Nodulis Arrantii und an den venösen Klappen in der Mitte und an den Commissuren. Es ist wohl anzunehmen, dass hier einerseits die stärkste Aneinanderpressung der sich gegenüberliegenden Stellen bei dem Klappenschlusse, andererseits aber auch die geringere Reibung seitens der Flüssigkeit zwei verschiedenartige, aber in gleicher Richtung wirkende Momente bilden, wodurch die Haftung der Gerinnselmassen erleichtert wird; sie verändern ihre Form in der bekannten Weise, indem sie an der Oberfläche zerfasern, zottig werden, während ihre Basis oftmals sich verengert. Erst sehr allmählich und zwar vom Klappengewebe aus beginnt eine Umwandlung in Bindegewebe. Wir brauchen kein Wort an der von Virchow gegebenen Schilderung dieses Processes zu verändern und doch wird die Deutung des richtig Beobachteten eine tiefgreifende Veränderung erfahren müssen. Freilich wird man sich von dieser Anschauung nicht überzeugen können in Fällen, in denen der eigentliche infectiöse Process bereits gänzlich abgelaufen ist; diese sind aber überhaupt zur Entscheidung der Genese einer Veränderung unausreichend, wie auch eine Narbe nicht immer auf ihren Ursprung zurückgeführt werden kann; doch findet sich auch hier bei älteren Beobachtern, so namentlich bei Rokitansky die bestimmte Andeutung, dass das thatsächliche Verhältniss theilweise schon früher richtig erkannt ist; dieser Autor gibt nämlich an, dass in den warzigen Bildungen schollige Massen vorkommen, freilich ohne die Natur derselben zu bezeichnen. Indess können wir wohl annehmen, dass R. nichts anderes als Reste der Faserstoffmassen gesehen habe, welche sich in diesen, wie in allen sich organisirenden Thromben vorfinden können und oft noch lange nachzuweisen sind. Bekanntlich nimmt man gegenwärtig an, dass der Faserstoff der Thromben nicht in Gewebe umgewandelt werde, son-

dern von dem hineinwachsenden Gewebe theils zerstört, theils eingeschlossen werde. — Der Nachweis des Gewebes in diesen Excrescenzen war ein grosser Fortschritt, aber es wäre ein Rückschritt, dem Faserstoff gar keinen Einfluss auf das Entstehen derselben zusprechen zu wollen. Wie sich in diesem Objecte beiderlei Processe dicht nebeneinander vorfinden, wird schon von Virchow in seiner oben citirten Arbeit angedeutet, indem er sagt: „Sehr leicht vermischen sich an allen diesen Orten die Producte der Phlogose und Thrombose, nur dass die Thromben hier wandständig zu sein pflegen.“[1]) Ist dieses der Fall, so wird auch die Frage erhoben werden müssen, welches von beiden das Primäre; endlich aber auch, ob der Thrombose ein localer, sie bedingender Process vorhergehe; wenn wir mit Leichtigkeit Stellen finden in jedem älteren, aber noch nicht abgelaufenen Fall von rheumatischer Endocarditis, an welchen unter der frischen Auflagerung von Blutgerinnseln, mit wohl erhaltenen Blutkörperchen nichts anderes sich vorfindet, als eine die unveränderte Oberfläche des Klappengewebes überziehende Lage von Spaltpilzen, so kann man nicht an dem oben auseinandergesetzten Zusammenhang und der Aufeinanderfolge der Veränderungen zweifeln.

Um dieses zu zeigen, wenden wir uns nun der Schilderung einzelner von denjenigen Fällen zu, welche im Verlauf der letzten 3 Jahre zu unserer Kentniss gekommen und genau genug untersucht sind; sie werden die wichtigsten Phasen des Processes erkennen lassen, die übrigen Fälle werden dagegen nur kurz angeführt werden; die Anzahl derselben und die von den verschiedenen Untersuchern gefundenen Resultate werden die Constanz des Befundes zeigen und die Unbefangenheit der Beobachter.

Zuerst wähle ich aus der grossen Reihe der untersuchten Fälle zwei Fälle aus, bei denen der Verlauf des ganzen Processes ein so rapider, dass hierdurch eine gewisse Uebereinstimmung mit den septischen Formen hervortritt; in der That wurde der eine dieser Fälle während des Lebens für eine Sepsis mit chronischem Verlauf gehalten, was um so näher lag, als auch hier ein puerperaler Process in naher Beziehung zu der Entwickelung des Herzleidens stand.

Fall 2. Slapak, Cecilia, 32 Jahre alt, Dienstmagd. Pat. hat mehrfache aber leichtere Krankheitsprocesse durchgemacht, vielleicht rheumatische? Vor einem Jahre hat sie schwer, aber ohne weitere üble Folgen geboren. Vor 6 Monaten wurde sie zum zweiten Male schwanger, vor 3 Wochen trat Ikterus ein und, angeblich nach einer Verkühlung, Anschwellung und grosse Schmerzhaftigkeit der rechten oberen und linken

1) Ges. Abh. S. 512.

unteren Extremität. Dabei Frösteln und Schweisse, 12 Tage lang. Bis zu ihrer Aufnahme in das Krankenhaus blieb sie ohne Behandlung. Am 24. October 1875 auf die zweite interne Klinik aufgenommen, ergibt die Untersuchung ausser den schon genannten Veränderungen eine Verbreiterung des Herzens nach rechts, starken Herzimpuls von dem 2—4. Intercostalraum links, reine Töne, auch die Lungen frei. Die Carotiden pulsiren heftig. Die Temperatur steigt an allen Tagen des Krankseins bis gegen 40 Grad, zum Theil darüber, trotz Chininbehandlung, sinkt aber auch an jedem Tage unter 38 Grad. Dabei täglich ein Schüttelfrost und Schweisse. Die Haut über dem rechten Handgelenk ist teigig geschwellt und schwach geröthet, ebenso die des linken Unterschenkels, dabei auf Druck sehr schmerzhaft. Der Harn leicht ikterisch, etwas eiweisshaltig, die Stühle gallig gefärbt. Am 26. werden Geräusche neben den Herztönen wahrgenommen, von denen das zweite langgedehnt. Puls 120, gross und hart, 38—42 Respirationen. Weiterhin werden die Geräusche sowohl an der Herzspitze, wie der Aorta lauter, doch verschwinden die Töne nicht vollständig; die Herzdämpfung vergrössert; auf den Lungen treten katarrhalische Beschwerden mit Husten und Dyspnoe ein. Am 2. November erfolgt der Abortus. Der Tod tritt am 7. November unter Fortdauer der Fiebererscheinungen ein. Einige Tage vorher wurde eine Flüssigkeitsansammlung in der Bauchhöhle constatirt.

Section am 9. November 1875, No. 1103.

Aeusseres: Körper klein, kräftig gebaut, ziemlich gut genährt, Haut etwas gelblich; Hände und untere Extremitäten ödematös geschwellt; Bauch flach und weich.

Brust: Zwerchfell r. am 4., l. am 5. Rippenknorpel. Herzbeutel liegt frei vor, in demselben eine ziemliche Menge klarer Flüssigkeit. Herz gross, fettreich, schlaff. In den Herzhöhlen lockere Blutgerinnsel. Das linke Herz stark erweitert, Musculatur mässig verdickt. Die linke Klappe der Aorta erscheint in ihrer rechten Hälfte durch Auflagerung sehr bedeutend verdickt, nur am Rande zackig ausgenagt. Der linke Abschnitt weniger verdickt; die übrigen Klappen unverändert, zart und schlussfähig. Die Bicuspidalklappen ebenfalls verändert, die vordere verlängert und verdickt, die Schliessungslinie mit sandkorngrossen Excrescenzen besetzt. An der hinteren Klappe ein erbsengrosses, perforirtes Aneurysma, die Ränder zackig, verdickt und mit anhaftenden Blutgerinnseln bedeckt. Herzfleisch lichtbraun, brüchig. Im linken Pleuraraum eine ziemliche Menge klarer Flüssigkeit. Linke untere Lunge mittelgross, Gewebe im Oberlappen zart durchfeuchtet, Unterlappen verkleinert, comprimirt. In den Bronchien zäher Schleim. Auf der anderen Seite ebenfalls Pleuratranssudat mit Compression des unteren Lappens. Oedem, in den Bronchien rahmige Flüssigkeit. Pharynxschleimhaut cyanotisch, mit zähem Schleim bedeckt. Schilddrüse gross, enthält eine wallnussgrosse Cyste.

Bauchhöhle enthält eine mässige Menge klarer Flüssigkeit. Milz 13 Ctm. lang, Kapsel verdickt, Gewebe weich, brüchig. Linke Niere mässig gross, Kapsel zart, leicht lösbar, mit keilförmigen, lichtgelben Infarkten am unteren Ende. Rechte Niere noch etwas kleiner, sonst ebenso. Magen gefüllt mit galligem Schleim, Schleimhaut glatt und blass. Im

Dickdarm gallige Fäces, Schleimhaut ödematös geschwellt. Im Dünndarm galliger Inhalt. Leber vergrössert, Gewebe braun, brüchig. Gallenwege mit dunkler Galle gefüllt. Die Schleimhaut des Choledochus bis zur Mündung gallig gefärbt. In der Harnblase flockiger Harn, die Schleimhaut blass. Der Uterus ist 5 Ctm. lang, 11 breit, Wandung 2 Ctm. dick, Gewebe schlaff, Gefässe sehr weit, die Höhle mit faserstoffigen Massen gefüllt, Innenfläche graugelb gefärbt. Cervix geschwellt, Schleimhaut graublau, Ovarien ödematös geschwellt, im linken ein grosses Corpus luteum. Parametrien frei. Ebenso Tuben. Subseröses Gewebe im hinteren Umfange des Uterus serös durchtränkt.

Im linken Sprunggelenk eine Menge klarer Flüssigkeit, die Synovialhäute blass, die Knorpel intact. Im rechten Handgelenk an der vorderen Fläche eine ziemliche Menge geronnenen gelblichen Exsudats. In den rechten Mittelfussgelenken gelbliche Flüssigkeit, die Synovialhäute stark geröthet. Im Sprunggelenk sind die Synovialmembranen gelblich gefärbt, mit feinen warzigen Auflagerungen bedeckt. Im rechten Kniegelenk viel zähe, klare Flüssigkeit, Synovialhäute an der Patella verdickt und stärker injicirt.

Die Gelenkaffection und das hohe Fieber, welches dem Abortus voranging, lässt darüber keinen Zweifel, dass es sich nicht, wie man im Leben annahm, um einen septischen Process, vom Uterus ausgehend handelte. Die gelbliche Verfärbung des Endometriums rührt von fettiger Degeneration der Schleimhautreste her, auch die ödematöse Schwellung der Ovarien ist nicht mit der phlegmonösen Oophoritis zu verwechseln. Was die Veränderung an den Herzklappen betrifft, so ist ebensowenig zweifelhaft, dass sie eine frische, in den 6 Wochen der acuten Erkrankung entstandene. Der ganze Verlauf des rheumatischen Processes ist ein überaus rapider; es schien daher der Fall besonders geeignet, die Frage der mykotischen Natur der endocarditischen Veränderung zu eruiren, welche schon früher an einigen Fällen nachgewiesen war. Ausserdem war der Fall von besonderem Werthe, um den ungünstigen Verlauf des rheumatischen Processes bei seiner Complication mit Schwangerschaft zu demonstriren. Es wurden demnach die Herzklappen zur weiteren Untersuchung in Alkohol gehärtet und Stücke derselben auf meiner Schneidemaschine in dünne Schnitte zerlegt. Die Abbildungen auf Tafel II sind diesen Präparaten entnommen und stellen Theile der linken Aortenklappe dar. Fig. 1 einen vollständigen Längsschnitt bei schwacher Vergrösserung. *A* bezeichnet einen Theil der Herzwand, *B* den unteren freien Abschnitt der Klappe, *C* den oberen stark verdickten, *D* den freien Rand, der vor demselben gelegene Wulst entspricht der Schliessungslinie. An diesen Abschnitten zeigt sich schon bei

dieser Vergrösserung die geschichtete Beschaffenheit der Verdickungsschichten. Es bestehen dieselben aus Lagen geronnenen Blutes in verschiedenen Stadien der Entfärbung und Umbildung. Darunter folgt eine durchscheinende Lage, welche in der Zeichnung weniger deutlich, als in den Präparaten hervortritt, endlich, im Innern der verdickten Klappe sieht man streifige Bindegewebsmassen, gewöhnlich den centralen Theil einnehmend, die Substanz der Klappe aber vielfach zerklüftet und unterbrochen durch weite Lücken und körnige dunkle Massen. Bezüglich der ersteren ist zu bemerken, dass die Einschmelzmethode jeden Verlust an Substanz verhindert hat und die Spalten und Lücken schon in dem frischen Präparat vorhanden waren. Gehen wir nun an die feinere Analyse der veränderten Stellen, wie sie Fig. 2 gestattet, so ergibt sich, dass die oberflächlichste Schicht bei *D* aus feinen, durch einander gefilzten Faserstofffäden besteht, die darunter gelegene helle Schicht dagegen aus rothen Blutkörperchen, die, vielleicht in Folge der Einwirkung des starken Alkohols zu einer homogenen, durchscheinenden rothen Masse zusammengeschmolzen sind; darunter folgt wieder eine Schicht entfärbten Gerinnsels, welche aber, zum Unterschied von der oberflächlichen in ihren tieferen Theilen eine leichte Hämatoxylinfärbung annimmt. Dieselbe wird bewirkt durch die Anwesenheit von weissen Blutkörperchen, welche in sehr variabler Menge hier angehäuft sind und keine Spur von Veränderung darbieten; ich möchte daher nicht annehmen, dass sie mit der Entstehung der Gerinnselschicht an der Oberfläche etwas zu thun haben, um so mehr als sie in frischeren Fällen, wie dem ersten im Holzschnitt abgebildeten vollkommen fehlen. Vielmehr halte ich diese Bildung für hervorgerufen durch eine Einwanderung der weissen Blutkörperchen vom Blute her.

Dagegen ist nicht zu verkennen, dass diese Lagen weisser Blutkörperchen da vorzugsweise vorhanden sind, wo die Blutschicht nur in lockerem Zusammenhange mit den tieferen Lagen sich befindet, dagegen fehlen, wo ein inniger Zusammenhang beider mit einander besteht: wir dürfen daraus wohl schliessen, dass der Process der Einwanderung jener Elemente zu einer Loslösung der Faserstoffschicht führt, also hier genau denselben Effect hervorbringt, wie bei der demarkirenden Eiterung.

Wir kommen nun zu dem inneren, zusammenhängenden Theil der geschwellten Klappe: derselbe besteht, wie man deutlich in Fig. 2 ersieht, aus zwei Schichten, von denen die äussere ihrer Hauptmasse nach durchscheinend und farblos ist, am äusseren Rande dagegen, der mit rundlichen Hervorragungen besetzt ist, blaue Färbung zeigt;

richtiger wäre hier ein mehr röthlicher Ton gewesen, im Gegensatz zu den Schichten mit weissen Blutkörperchen, welche rein blau gefärbt sind. Der innere Theil der Klappe ist schwächer gegen diese Schicht abgegrenzt und dunkler, als in der Zeichnung; seine streifige Beschaffenheit lässt leicht in demselben die Reste des Klappengewebes erkennen. Diese Schicht dringt in alle Lappen der Klappensubstanz ein, welche durch tiefere Einkerbungen von der Oberfläche her mehr oder weniger von einander getrennt sind, so an dem oberen und linken Umfang des in Fig. 2 abgebildeten Klappenrandes. Am weitesten ist diese Zerklüftung an der linken, unteren Seite vorgeschritten, woselbst eine tiefe Spalte, die auf beiden Seiten von gefärbten Schichten umgeben ist, parallel der inneren Klappenfläche tief in die Substanz des verdickten Theils der Klappe eindringt; in Fig. 1 erscheint die Fortsetzung als ein schmaler heller Streif nach unten ziehend bis zum Ende der Anschwellung. Aehnliche zum Theil noch weitere Spaltsysteme durchsetzen auch den vorderen Abschnitt und beginnen hier in der Mitte der Höhe desselben Theils, an jener Stelle, wo die verdickte und brüchig gewordene Masse bei der Schliessung der Klappen zusammengedrückt wird. Die von oben eindringenden Spalten werden dagegen durch die Zerrung, welche der rückläufige Blutstrom auf den verbreiterten Klappenrand ausüben muss, hervorgebracht. Diese mechanischen Wirkungen sind leicht verständlich, wenn man in Fig. 1 sich eine Kraft wirksam denkt, welche gerade von oben nach unten wirkt; dieselbe wird schliesslich die beiden Wülste von einander reissen, die vordere Fläche zusammenpressen und die hintere, zuerst an ihrem unteren Theil, zum Reissen bringen, da hier in Folge der Zusammenkrümmung die Spannung der Oberfläche ihren bedeutendsten Grad erreichen muss.

Analysiren wir nun bei stärkerer Vergrösserung die hyaline Schicht, so ergeben sich Verhältnisse, welche Fig. 3 darstellt. An der abgebildeten Stelle, der inneren Klappenfläche entnommen, haben wir eine scharfe Grenzlinie *A*, an welcher die faserige Klappensubstanz aufhört und die homogene Lage beginnt. Diese, mit *B* bezeichnet, ist in ihren tieferen Theilen durchaus structurlos, nur durch die unvermeidlichen Abweichungen des Messers parallel gestreift oder auch stellenweise zerrissen. Hier ziehen diese Streifen zufällig parallel der Oberfläche. Die oberflächlichste Schicht dagegen, *C*, erscheint aus feinen, gleichmässig grossen Körnchen zusammengesetzt, welche in regelmässigen Abständen von einander entfernt liegen; gegen die Oberfläche etwas dichter gedrängt sind und hier dunkler

erscheinen; in den tiefsten Lagen dagegen werden sie immer blasser und blasser und verschwinden ganz allmählich, in die homogene Masse übergehend; in den Präparaten ist dieser Uebergang noch ein unmerklicherer, als es in der Abbildung wiedergegeben wurde. — Die Hämatoxylinfärbung betrifft nun ausschliesslich die Körnchen und zwar macht sich auch hierbei eine Differenz zwischen oberflächlichen und tieferen Lagen derselben geltend insofern, als gegen die Tiefe die Intensität der Färbung ganz allmählich abnimmt. Schon dieser allmähliche Uebergang deutet auf einen genetischen Zusammenhang der beiden Lagen hin; weiterhin werden wir sehen, dass es durch andere Methoden gelingt, dieses Verhältniss noch bestimmter nachzuweisen. Nehmen wir es demnach zuvörderst als wahrscheinlich an, dass die hyaline Schicht aus Monadinen und deren Umwandlungsproducten besteht, so bleibt noch die Frage übrig, ob bei diesem Processe die benachbarten Theile des Klappengewebes betheiligt sind oder nicht? Es ist sehr schwierig, hierüber eine bündige Entscheidung zu geben. Zunächst sei bemerkt, dass in dem vorliegenden Falle jede active Zellwucherung in dem Rest des Klappengewebes fehlt. Man kann daher nicht etwa an Entzündungsproducte denken, welche das Material für die hyaline Schicht zum Theil liefern; andererseits ist aber nicht die Möglichkeit in Abrede zu stellen, dass das Gewebe selbst sich dennoch, wenn auch in anderer Weise an der Bildung jener Schicht betheiligt: betrachtet man nämlich solche ganz frische Fälle, wie sie in dem Holzschnitt von einer typhösen Endocarditis abgebildet sind, so sieht man allerdings im Umfang der in das Gewebe eingedrungenen Mikrokokkenmassen eine Gewebsveränderung, welche ganz analog ist den von Weigert beschriebenen Zellennekrosen, wie sie in der Nachbarschaft von Spaltpilzen eintreten, der diphtheroiden Herde dieses Autors. Obwohl ich diese Bezeichnung für keine glückliche halte, indem dieselbe leicht dazu verführen kann, diesen Process für einen der echten Diphtherie eigenthümlichen zu halten, ist die Thatsache nicht minder richtig und jedenfalls von grosser Bedeutung für unsere ganze Auffassung von der Wirkung der Spaltpilze auf das lebende Gewebe; es besteht dieselbe in einer Zellennekrose, welche durch das Verschwinden der Kerne und die geringere Aufnahmsfähigkeit für Farbstoffe wohl charakterisirt ist. Es bewirken also hier die Spaltpilze genau dasselbe, was sonst, z. B. in der Niere durch eine Abschneidung des Ernährungsmaterials, durch Verschluss der Arterien herbeigeführt werden kann. Da nun ein Zerfall der Intercellularsubstanz durch diese Form der Nekrose nicht unmittelbar herbei-

geführt wird, ist es nicht in Abrede zu stellen, dass auch dieser Theil des Gewebes in die Bildung der hyalinen Schicht eingeht. Verdauungsversuche mit rohem Thrypsin nach der Methode von Kühne haben in der That ergeben, dass die hyaline Schicht der Pankreasverdauung Widerstand leistet; es wäre also sehr wohl möglich, dass es sich zum Theil um Keratin handelt. — Andererseits aber dürfte auch der Blutfaserstoff einigen Antheil an dieser Bildung haben. Die höckerige Oberfläche der Mikrokokkenschicht wird nämlich von einem schmalen hellen Saum überzogen, in Fig. 3 bei *dd*, der seiner Lage nach wohl nicht für etwas anderes als ein Product der Faserstoffablagerung betrachtet werden kann. Mag dem nun sein wie ihm wolle, so wird es freilich schwer sein, die Genese dieser Masse im Einzelnen zu verfolgen, aber es dürfte unsere Beachtung verdienen, dass die Entstehung hyaliner Substanz in unserem Falle auf eine Einwirkung von Mikrokokken zurückgeführt werden muss; da die Genese derartiger Massen noch wenig genau erkannt worden ist, dürfte auch an anderen Orten, so z. B. bezüglich der hyalinen Ausfüllungsmassen der Scheiden der Hirngefässe, die bekanntlich nicht selten bei Geisteskranken vorkommen, diesem Gedanken nachzugehen sein.

Wir verfolgen jetzt, wiederum an einzelnen Beispielen, die weitere Entwicklung des rheumatischen oder monadistischen Processes an den Herzklappen. Die weiteren, in ihren groben Verhältnissen längst bekannten Veränderungen werden durch die reactiven Veränderungen des Gewebes herbeigeführt. Bei der Betrachtung der Umstände, unter welchen sich dieselben entwickeln, begegnen wir sofort wesentlichen Differenzen der einzelnen Fälle; während dieselben in dem einen, wie dem vorher besprochenen, längere Zeit hindurch gänzlich fehlen können, treten sie in anderen, scheinbar sehr ähnlichen und nicht weniger frischen in hervorragender Weise auf und bestimmen schon frühzeitig den Charakter der pathologischen Störung. Der folgende Fall, welcher sich, was die Acuität des Verlaufs betrifft, dem vorigen vollkommen anschliesst, gibt hierfür ein treffendes Beispiel; wir schliessen aus dieser Thatsache, dass die reactiven Veränderungen des Gewebes eine secundäre Bedeutung haben, von den Allgemeinzuständen des Organismus und nicht von der besonderen Krankheitsursache abhängen; selbstverständlich haben sie deshalb nicht eine geringere Bedeutung für die ärztliche Auffassung, als jene.

Fall 3. Danes, Elisabeth, 34 Jahr alt, Taglöhnerin. Klin. Diagn. *Rheumatismus articularis, Endocarditis, Infarctus pulmonum.* Path. anat. Diagn. *Endocarditis mitr. recens, Tuberc. pulm. apicis utriusque. Infarctus lienis ac renum.*

Wie eine gefällige Mittheilung von der 1. med. Abth., auf welcher die Kranke beobachtet wurde, ergibt, ist Pat. erst vor 3 Wochen unter hohem Fieber erkrankt, mit Röthung, Schwellung und Schmerzen an den beiden Sprunggelenken, dann den Hand- und schliesslich den Schultergelenken. Vorher hat sie nie an Rheumatismus gelitten. 10 Wochen vor ihrer Aufnahme in das Krankenhaus wurde sie zum 7. Male normal entbunden. Bei der Aufnahme am 1. Februar d. J. wurde an der Mitralis ein Geräusch constatirt, welches die Systole begleitet und Schwellung der genannten Gelenke. Watteeinwickelungen und salicylsaures Natron. Am 3. normale Temperatur, Schmerzen geringer, Schwellung und Röthung in Abnahme: Neue Exacerbation. Am 6. Abends, Temp. 40, stärkere Schwellung der Hand- und Fussgelenke, Herzgeräusch lauter, kein Husten, Lunge frei. Den ganzen Tag über hohes Fieber, Herzklopfen. Salicyls. und Digitalis. Am 9. Morgens 37,6, 13. Ab. Temp. 38,4, 14. Ab. blutiges Sputum, Temp. 39, spärliches Rasseln links vorn, Percussion ergibt negatives Resultat. Kalte Umschläge. Am 15. kleinblasiges Rasseln beiderseits vorn, kein bronchiales Athmen, blutige Sputa reichlicher. Ipecacuanha mit Digitalis. 16. Temp. Morg. 38,4, Abds. 39, Kurzathmigkeit nimmt zu, blutige Sputa reichlicher, ausgebreitetes kleinblasiges Rasseln beiderseits vorn. Frequente Herzaction, die nach Angabe der bei der Obduction anwesenden Herren ganz plötzlich eine bemerkbare Steigerung erfahren haben soll. Am 17. Morgens Temp. 39, Nachm. starke Athemnoth mit ausgebreitetem Rasseln, auch rückwärts an den unteren Partien. Unter Collapserscheinungen tritt Nachts der Tod ein.

Section am 19. Febr. No. 171. Gut gebildeter und ernährter Körper. Gesicht und Oberkörper ziemlich mager, Unterkörper fettreicher, Kniegegend leicht geschwollen. Synovialhäute beider Kniegelenke etwas geschwellt und geröthet; im Gelenk eine mässige Menge äusserst zäher klarer Synovia (die Flüssigkeit enthält keine Monadinen und gibt keine Salicylsäurereaction). Die Röthung der Synovialhäute ist auf der linken Seite etwas stärker als rechts. Die Gelenkknorpel sind beiderseits intact. Das Fettgewebe in der Umgebung der unter dem Quadriceps gelegenen Ausstülpung serös infiltrirt. Die inguinalen Lymphdrüsen sind stark geschwellt, dunkelroth gefärbt und von blutigem Serum durchtränkt, links ist die Schwellung der Drüsen geringer, nur die Follicularschicht schwach geröthet und ziemlich stark durchfeuchtet. An der Rückenfläche des rechten Vorderarmes eine leichte seröse Durchtränkung des subcutanen Fettgewebes. Das Ellenbogengelenk zeigt keine Veränderung der Synovialis und seines Inhaltes.

Brusthöhle: Brustdrüsen schlaff, in den Venae jug. dunkles geronnenes Blut, Muskeln blass. In den Pleuren und dem Pericardium grosse Menge klarer, blassgelber Flüssigkeit. Herz stark vergrössert, misst von der Spitze bis zur Pulmonalis 15 Ctm., grösste Breite 12 Ctm. Die Spitze wird ausschliesslich vom linken Ventrikel gebildet, Epicardium fettreich. Pulmonalklappen sind ohne Veränderung, über den Klappen

hat das Gefäss 7 Ctm. Umfang. Ebenso ist die Tricuspidalis frei. Vorhof weit, rechter Ventrikel bedeutend verengert durch das kuglig hereinragende Septum, enthält ein gelblich gefärbtes Faserstoffgerinnsel. Die Musculatur ist ziemlich dick, aber schlaff und bräunlich. Die Aortenklappen sind zart; an dem Rande des vorderen Zipfels der Mitralis befindet sich eine 2,5 breite und 2 Ctm. hohe höckerige Masse, welche der Klappe fest anhaftet und in den Vorhof weit hineinragt. Frische Blutgerinnsel haften derselben locker an. Die hintere Klappe trägt kleinere Auflagerungen längs der Schliessungslinien. Die Sehnenfäden des vorderen Papillarmuskels sind zum Theil abgerissen, kleine kuglige Massen, welche den Stümpfen derselben entsprechen, haften an der unteren Fläche der Klappengeschwulst, etwas grössere an der Spitze des Muskels, die übrigen Sehnenfäden sind stark verlängert und dünn. Der Papillarmuskel ist bedeutend hypertrophirt, in seiner Substanz nicht verändert. Die parietale Musculatur kräftig entwickelt, aber blassroth gefärbt. Das Endocardium leicht getrübt. Linke Lunge sehr gross, an der Spitze eine narbige Einziehung, in deren Mitte sich eine derbe höckerige Masse befindet. In dem Centrum derselben eine ältere indurirte, schiefrige Partie, in deren Umgebung grüne Hepatisation mit käsigen Herden, die Bronchien enthalten dieselben käsig-eitrigen Massen. Die übrige Lunge ödematös und blutreich. An einzelnen Stellen hat die seröse Flüssigkeit die Luft aus den Alveolen verdrängt. Die rechte Lunge ist etwas kleiner, immer aber noch ungewöhnlich gross. Die Bronchialdrüsen sind verkäst. In der Spitze der Lunge ein erbsengrosser käsiger Herd. In der Umgebung frische graue Hepatisation. Auf der Pleura am hinteren Umfang der Lunge einzelne fibröse Knötchen.

Rachenschleimhaut schwach cyanotisch, Trachea mit Schaum gefüllt. Am linken Stimmband eine schwache Röthung über dem Processus vocalis.

Bauchhöhle: Die Peritonealhöhle enthält eine käsige Menge klarer gelblicher Flüssigkeit, die Leber ragt weit nach abwärts, vom unteren Rande derselben ziehen breite Bindegewebsbänder zur Nabelgegend. Milz stark vergrössert, überall fixirt, 18 Ctm. lang, 8—5 breit, 4 dick, schlaff, blassbräunlich, mit einigen grossen keilförmigen entfärbten, noch weichen Herden. Die übrige Pulpa grauroth, sehr weich. Nieren vergrössert, Substanz brüchig, blass-gelb, Rinde enthält einige kleine keilförmige Herde, zum Theil schon in der Resorption begriffen. Papillen blass, mit streifigen Einlagerungen. Colon transversum und Cöcum sind tief nach abwärts gerückt, so dass das Duodenum gänzlich freiliegt. Im Magen schleimiger Inhalt, Schleimhaut blass, feucht. Die Mesenterialdrüsen leicht vergrössert, ödematös. Im Dünndarm galliger Inhalt, Schleimhaut glatt und blass. Im Dickdarm ähnliche Verhältnisse. — Leber gross, auch mit dem Zwerchfell verwachsen. Acini im Centrum blass, in der Peripherie geröthet. In der Gallenblase dunkle zähe Galle. — Harnblase leer, Schleimhaut gerunzelt, mit dünnem, leicht abstreifbarem weisslichem Belage. Uterus ziemlich gross, Musculatur derb, mit weiten Venen, im Cervix ein Schleimpfropf. Ovarien gross, schlaff, saftreich. Rectalschleimhaut blass und glatt.

Kopf: Schädel gross, länglich, symmetrisch. Diploe blutig, an der Innenfläche tiefe Gefässfurchen. Gefässe der Dura sind weit und ge-

schlängelt. Im Sinus long. derbe Faserstoffgerinnsel; Innenfläche der Dura mater feucht, Pia mater schwach ödematös. Arterien stark geschlängelt, Venen in den hinteren Theilen reichlich mit dunklem Blut gefüllt. Unter dem Tentorium viel klare Flüssigkeit. — In den Seitenventrikeln wenig Flüssigkeit; Gehirn von guter Consistenz, ziemlich stark durchfeuchtet. In der Marksubstanz ziemlich blutreich, Rinde blass. Plexus ziemlich blutreich, Centralganglien blass. Kleinhirn stark durchfeuchtet, blass, Pons und Med. obl. blass und derb. Die Sinus der Hirnbasis sind mit dunklen Blutgerinnseln erfüllt.

Der vorstehende Fall ist seiner Natur nach so wenig zweideutig, dass wenige Worte genügen werden, um zu zeigen, wie mit dem 3 Wochen vor dem Tode entstandenen rheumatischen Process kein anderer Krankheitszustand in Congruenz tritt. Wir haben wohl keinen Grund, die Angabe zu bezweifeln, dass bis zu diesem Zeitpunkte keine schwerere Erkrankung vorhanden gewesen. Dafür spricht namentlich der gute Ernährungszustand, sowie die Abwesenheit der pathologisch-anatomischen Folgezustände eines etwa latent gebliebenen Herzfehlers, die braune Induration der Lungen und Nieren. Die älteren peritonitischen Veränderungen sind ohne Zweifel auf die zahlreichen vorhergegangenen Geburten zu beziehen. Somit haben wir es in der That mit einem Herzfehler zu thun, dessen Dauer nicht viel länger als Wochen gewesen sein dürfte; erst 3 Tage vor dem Tode trat eine plötzliche Zunahme der Herzaction mit Dyspnoe auf, wahrscheinlich in dem Momente, als die entarteten Sehnenfäden der Mitralklappe rissen. Die Folge war eine trotz der gesteigerten Herzleistung eintretende Insufficienz der Leistung des linken Herzens und demzufolge nach der sehr überzeugenden Auseinandersetzung von Cohnheim und neuerdings von seinem Schüler Welch: Lungenödem, welches den Tod herbeiführte. Interessant ist auch, dass sich unter dem Einfluss des fieberhaften Processes ein Recidiv der alten, abgelaufenen Tuberkulose zu entwickeln begann. Man kann die Frage erheben, ob damit die blutigen Sputa in Zusammenhang gebracht werden können, welche im Leben in Folge des Herzfehlers als Zeichen eines sich entwickelnden Lungeninfarktes gedeutet wurden. Diese Frage der Entstehung der Lungenblutungen erforderte eine breitere Auseinandersetzung, als an diesem Orte zu geben passend wäre; ich will mich daher darauf beschränken zu bemerken, dass gerade die Tuberkulose, auch ohne Anwesenheit von Cavernen und Läsionen grösserer Gefässe von sehr erheblichen Lungenblutungen begleitet sein kann und dass vielleicht die längere Dauer dieses Vorganges schon während des Lebens einen Verdacht der-

artiger Complication hätte begründen können. Doch ist dies freilich eine Frage, welche nur durch eine sorgfältige Vergleichung der klinischen und anatomischen Befunde gelöst werden kann und bescheide ich mich gern auf das erwähnte anatomisch nachweisbare Verhältniss die Aufmerksamkeit der Kliniker lenken zu wollen.

Bemerkenswerth dürfte noch in dem letzten Falle der durch die mikroskopische Untersuchung gelieferte Nachweis der Abwesenheit von Monadinen in den articulären und periarticulären Flüssigkeiten sein. In frischen, nicht behandelten Fällen gelingt dieser Nachweis stets, und mag deshalb das Fehlen in unserem Fall auf die Behandlung mit Salicylsäure bezogen werden. Dass die Monadinen in den Auflagerungen auf den Klappen schwerer der Medication zugänglich sind, ist begreiflich und dürfte hier von kleineren Dosen der Salicylsäure oder anderer Antimycotica nicht viel zu erwarten sein. Ich habe deshalb dem benzoesauren Natron, welches in grösseren Dosen bis zu 30 Gramm pro die längere Zeit hindurch gebraucht werden kann, das Wort geredet.[1])

Betrachten wir nun die Veränderung der Mitralis: Das Präparat wurde in starkem Alkohol gehärtet und dann auf der Weigert-Longschen Schneidemaschine in feine Schnitte zerlegt. Leider bin ich nicht in der Lage, Abbildungen zu geben, durch welche das Erscheinen dieser Arbeit zu sehr verzögert werden möchte. Ich kann mich nur bereit erklären, diese, wie die übrigen Präparate Collegen zu demonstriren.

Auf Schnitten, welche senkrecht gegen den Klappenrand durch die Geschwulst des vorderen Mitraliszipfels gelegt sind, erkennt man, dass dieselbe einen dreieckigen Querschnitt besitzt und ihrer Hauptmasse nach durch Gewebe gebildet wird, welches sich zwischen die obere und untere Fläche der Klappensubstanz eingeschoben hat. An dem unteren, kürzesten Rande sitzen mehrere, gewöhnlich drei rundliche Stümpfe, die Reste der gerissenen Sehnenfäden. Der eine derselben sitzt dem freien Rande an, entspricht also dem äusseren Sehnenfaden, zwei oder auch drei kleinere weiter nach innen und zwar am Anfange des nicht oder weniger geschwellten Klappentheils, — es sind die inneren Sehnenfäden. Der zwischen beiden liegende Theil der Geschwulstbasis, der interfibrilläre Theil der Klappe, ist leicht gegen den Vorhof vorgebuchtet und bildet die Basis der Geschwulst. Der gegen die Insertionslinie der Klappe zugewendete Rand der letzteren besteht aus ziemlich unverändertem Klappenge-

1) Prager Wochenschrift. 1878. No. 1, 2, 5, 6.

webe, das wenigstens seine Oberfläche hier ziemlich intact erhalten hat und nur von einer ganz dünnen Schicht frischen Blutgerinnsels überzogen ist. Die andere, dem Ostium zugekehrte Seite dagegen zeigt nur oben an der Spitze und über dem äusseren Sehnenfaden einen Rest der glatten Klappenoberfläche. Dazwischen befindet sich eine breite Lücke, welche durch aus der Tiefe vordringendes Granulationsgewebe nicht ganz vollständig ausgefüllt wird. Es hat diese Masse evident die Auseinanderschiebung der unteren und oberen Klappenfläche bedingt. Die Vertiefung über dieser Granulationsmasse wird durch frisches Blutgerinnsel ausgefüllt. — Dieses gewucherte Gewebe lässt sich nun gegen den freien Theil der Klappe bis über die innere Sehnenfädenreihe hinaus verfolgen, allmählich an Masse abnehmend; auch werden in dieser Richtung die Zellen immer spärlicher und nehmen den Charakter einfach hyperplastischer Elemente an. An den inneren Sehnenfäden bleibt das untere dem Ventrikel zugewendete Blatt der Klappe gänzlich frei von Zellenwucherung, während das obere in der Umgebung der daselbst befindlichen Blutgefässe noch etwas verdickt erscheint, allmählich abnehmend gegen die Insertionslinie der Klappe, die aber bei weitem noch nicht erreicht wird.

Während nun diese centrale Masse von Granulationsgewebe von Spaltpilzen gänzlich frei ist, lassen die peripherischen Theile der Geschwulst, so weit sie Reste des alten Gewebes enthalten, eine äusserst ausgedehnte Schistomyceteneinlagerung erkennen. Ich habe in diesem Fall zuerst, auf Anregung der ausgezeichneten Resultate, welche Weigert mit doppelter Anilinfärbung bei Milzbrand gewonnen hat, auch hier zunächst die Färbung mit Bismarckbraun versucht. Bei schwacher gelblicher Färbung des Klappengewebes traten sofort an gewissen Stellen intensiv rothe Flecken und Streifen hervor, welche theils, wie in dem früher beschriebenen Fall die oberflächlichsten Schichten einnahmen, theils aber auch in tieferen Lagen vorkamen, namentlich da, wo Spaltbildungen in die Tiefe eindrangen. Es wiederholten sich hier genau dieselben Formen, welche auch bei der Hämatoxylinfärbung sich ergaben. Im Ganzen aber waren diese Partien doch ziemlich beschränkt und lag die Vermuthung nahe, dass nur geringere Massen der Spaltpilze die Färbung annahmen, als wirklich vorhanden waren; um so mehr als die Behandlung des frischen Präparats mit Kali-Glycerin von 2,5 pCt. äusserst ausgedehnte körnige Einlagerungen ergeben hatte, welche nicht für etwas anderes als Spaltpilze gehalten werden konnten. Da die Vermuthung nahe lag, dass nur die frischesten Theile der Schi-

stomycetenwucherung die Färbung mit Bismarckbraun annahmen, wurden zunächst andere Anilinfarbstoffe versucht, und zwar ein Blau, welches Weigert seine vortrefflichen Färbungen der Milzbrandbacillen ergeben hatte. Auch mit diesem färbten sich die oberflächlichsten Lagen der Monadinen am intensivsten, aber weiterhin auch die tieferen Schichten der hyalinen Zone, welche auch bei länger dauernder Einwirkung von der braunen Farbe nichts aufgenommen hatten. Endlich gelang es auch, beide Färbungen nebeneinander in demselben Präparat zu gewinnen: die oberflächlichen Ballen der Monadinen sind dann lebhaft braun-roth gefärbt, während in der hyalinen Schicht eine grosse Menge rundlicher und lappiger blaugefärbter Massen sich abzeichnen, welche vielfach, wie die einzelnen Theile gelappter Blätter an der Basis mit einander zusammenhängen.

Es scheint mir demnach nicht bezweifelt werden zu können, dass jene oft erwähnte hyaline Masse zum Theil aus den umgewandelten Schistomyceten besteht, welche in unserem Falle sowohl durch die Kalibehandlung, wie durch Färbung mit Methylviolett nachgewiesen werden konnten, während sie in dem ersten Fall schon völlig verschwunden oder in gleichartige, homogene Substanz umgewandelt waren. Auch in diesem Falle liess sich sehr leicht verfolgen, wie die neuen Ansiedlungen von Schistomyceten in der Tiefe des veränderten Klappengewebes immer den Spalträumen folgen, welche, durch Zerreissung der Substanz entstanden, nicht selten noch von frischen Blutgerinnseln ausgefüllt waren.

Der Unterschied zwischen diesem und dem vorigen Fall besteht also im Wesentlichen darin, dass hier eine stärkere reactive Wucherung von Seiten des Gewebes stattgefunden hat; vielleicht kann man daran denken, dass auch hier die vor 10 Monaten stattgefundene Entbindung den Ausgangspunkt der ganzen Erkrankung bildet und so auch in diesem Fall eine freilich lange latent gebliebene monadistische Erkrankung von einem Puerperium ihren Ausgangspunkt genommen habe. Erst weitere Fälle können darüber Aufschluss geben, ob ein derartiger Zusammenhang zwischen diesen beiden Processen besteht.

Um nun auch diese Complication als ein nothwendiges Bedingniss der rheumatischen Endocarditis auszuschliessen, will ich einen Fall von älterer Herzaffection bei einem Manne anführen.

Fall 4. Perutka, Joseph, Taglöhner, 56 Jahre alt. S.-No. 1228. 17/12. 75. Pat. war nur einen Tag auf der 1. int. Klinik und wurde ein combinirter Herzfehler diagnosticirt.

Section: Aeusseres: Körper mittelgross, kräftig gebaut und gut

genährt. Hautdecken bräunlich gefärbt, Bauch prall gespannt, Unterhautgewebe fettreich, Muskeln blass.

Brusthöhle: Zwerchfell rechts am 6., links am 7. Rippenknorpel. Herzbeutel stark erweitert, fettreich, in demselben viel gelbliche, klare Flüssigkeit. Herz gross, fettreich, contrahirt. In den Herzhöhlen derbe Faserstoffgerinnsel. Linkes Herz hochgradig erweitert, Musculatur bedeutend verdickt, Bicuspidalklappe bedeutend verdickt, mit grossen knolligen, verkalkten Massen besetzt. Von den Aortenklappen ist namentlich die linke ulcerirt, fast bis auf die Insertion zerstört; hier befinden sich grosse, weiche Excrescenzen. Auch die Commissur zwischen der linken und hinteren Klappe zerstört. Die Zerstörung dringt in das Muskelgewebe ein, das in einiger Ausdehnung unterhalb der Klappe blutig infiltrirt ist. Rechter Ventrikel mässig dilatirt, Musc. gelblich gefärbt, brüchig, Klappen frei. Linke Lunge nur an einigen Stellen fixirt, gross, Gewebe im Oberlappen blutreich, stark durchfeuchtet, überall lufthaltig; Unterlappen trockener; in den Bronchien schaumiger, blutiger Inhalt. Rechte Lunge im ganzen Umfang adhärent. Die Adhäsionen ödematös, Gewebe mässig feucht, braun indurirt. Verhalten der Bronchen wie links. Schleimhaut des Pharynx ödematös, cyanotisch. Oesophagus blass-bläulich. Schildknorpel verknöchert, Thyreoidea vergrössert, grobkörnig.

Bauchhöhle: Im Peritonealcavum wenig klare Flüssigkeit; Peritoneum fettreich; Lage der Eingeweide normal. Milz sehr gross, Kapsel verdickt und gespannt, in der Mitte ein die ganze Dicke durchsetzender hämorrhagischer Infarkt. Nieren gross, Kapsel leicht lösbar, Oberfläche mit vielen Narben von älteren Infarkten, zeigt im übrigen zahlreiche Blutpunkte. — Im Magen graugelbliche Flüssigkeit, Schleimhaut verdickt, grau gefärbt. Im contrahirten Dickdarm spärliche breiige Fäces, Schleimhaut grau gefärbt. Im Dünndarm galliger Inhalt, Schleimhaut röthlich imbibirt. Leber gross, hart und zäh, muscatnussartig gezeichnet; die Acini gross, im Centrum blutreich. Gallenblase enthält zähflüssige, dunkle Galle. — Harnblase contrahirt, Prostata gross, derb. Samenblasen mit zäher, gallertiger Flüssigkeit gefüllt. Hoden gross, ohne Veränderung.

Kopf: Schädel länglich-oval, compact. Sulci art. tief; im oberen Sichelblutleiter dunkles flüssiges Blut. Hirnsubstanz fest und zäh, Cort. blass, Ventrikel enthalten viel klare Flüssigkeit. Ependym derb, Marksubstanz blutreich. Kleinhirn, Pons und Med. obl. weicher, blass.

Wenn auch in diesem Fall die Entstehung der Herzaffection nicht anamnestisch nachgewiesen werden konnte, so dürfte doch so viel feststehen, dass dieselbe mit den gewöhnlichen Fällen von Endocarditis übereinstimmt, welche zur Bildung von Klappenfehlern führen. Für dieselben dürfte es allerdings noch nicht völlig entschieden sein, ob sie sämmtlich auf rheumatische Affectionen zurückzuführen sind, indess ist die An- oder Abwesenheit von älteren Gelenk- oder Muskelschmerzen unerheblich für die Auffassung, wenn

sich nachweisen lässt, dass die pathologisch-anatomischen Veränderungen in diesen Fällen genau mit demjenigen übereinstimmen, was wir bei anerkannt rheumatischen Formen vorfinden und dies gilt für unseren Fall in vollem Maasse; es ist demnach der Begriff des Rheumatismus, sofern derselbe die Muskel- und Gelenkaffection in den Vordergrund stellt, jedenfalls zu erweitern und ist derselbe als monadistische Affection zu bezeichnen. Die gleiche Infection kann unter Umständen zu Pneumonie, zu Nephritis, zu Herzveränderungen an den Klappen oder in der Musculatur führen, während in anderen Fällen die eigentlichen rheumatischen Affectionen das Krankheitsbild beherrschen. Diese Ansicht zur Geltung zu bringen, war schon die Absicht meiner ersten Arbeit über die monadistischen Processe und die Combinationen der hierhergehörigen Organveränderungen; doch scheint dieses Ziel nicht erkannt worden zu sein, da ich vielfach der äussersten Verwunderung begegnete, wenn ich diese Zusammengehörigkeit der genannten Processe betonte, und doch ist es eine ganz banale Erfahrung, die man auch ohne grosse klinische Erfahrung oft genug zu machen in der Lage ist, dass leichtere, sog. rheumatische Erscheinungen der Entwickelung jener schwereren Affectionen vorangehen.

Was nun unseren Fall betrifft, so gehören die Klappenveränderungen einestheils zu den älteren, mit hyperplastischen Processen und Kalkablagerungen einhergehenden, von denen die letzteren als atheromatöse wieder von dem allgemeinen Krankheitsvorgange abgetrennt zu werden pflegen. Scheinen doch Manche sogar der Ansicht zu sein, dass solche Verkalkungen der Klappen, selbst von sehr bedeutendem Umfange als rein passive Ablagerungen der Kalksalze aufgefasst werden können. Hier nun sind überall so mächtige Neubildungen von Bindegewebe in den verkalkten Theilen vorhanden, dass an der entzündlichen Entstehung der Veränderung nicht gezweifelt werden kann und bliebe dann nur die Ausflucht übrig, dass zufällig in derselben Klappe andere destruirende Processe auf einer gutartigen Neubildung sich etablirt hätten, gewiss eine höchst unwahrscheinliche Annahme, wo man alle Uebergänge der alten und frischen Processe nachweisen kann. In diesem Fall lässt sich namentlich sehr deutlich auch der destruirende Charakter der älteren Insulte nachweisen, indem hinter dem verdickten Theile der Aortenklappe sich eine stark erbsengrosse Vertiefung in der Musculatur findet, welche, mit derbem, fibrösem Gewebe ausgekleidet, ein älteres Aneurysma darstellt; an der Commissur, wo der frische Process hauptsächlich eingegriffen, besteht andererseits neben der Zerstörung der

Klappen derselbe Vorgang, aber in seinen Anfängen, wie dies schon in dem Sectionsprotokoll angedeutet ist.

Der Nachweis der monadistischen Entwickelungen ist nun auch in diesem Falle nicht schwerer, als in den frischeren, welche ich früher beschrieben habe. Wenn man in Betracht zieht, dass die oberflächliche Vegetation dieser Organismen die Blutgerinnung veranlasst, wie wir dies früher wahrscheinlich gemacht haben, so braucht man in derartigen Fällen nur solche Stellen der Untersuchung zu unterziehen, welche von einer ganz dünnen, fest anhaftenden Blutgerinnselschicht überzogen sind und man wird nicht leicht dieselben Verhältnisse der Monaden und der hyalinen Schicht vermissen, wie wir sie früher dargestellt haben. Ich habe von diesem Fall, den ich sehr genau an umfangreichen Schnitten untersucht habe, äusserst zierliche Bilder mit Hämatoxylinfärbung gewonnen; aber es würde eine völlige Wiederholung des schon früher Gesagten erfordern, wenn ich die gefundenen Details hier nochmals schildern wollte.

Ich will meine Meinung bezüglich der Endocarditis monadina oder rheumatica dahin zusammenfassen, dass dieselbe durch die Auflagerung der Organismen auf die Schliessungslinien der Klappen entsteht und die weiteren Veränderungen von der Grösse der reactiven Veränderungen des Gewebes abhängen; mit Ausnahme der ganz acut verlaufenden Fälle besteht diese Reaction in der Bildung von Granulationsgewebe, welches bei günstigem Verlauf sich in derbes faseriges Gewebe umwandelt und dadurch die hyperplastischen Formen der Endocarditis hervorbringt; aber auch in diesen letzteren Fällen kann der infectiöse Charakter der Neubildung gewahrt bleiben, wenn die Organismen zum Theil erhalten sind oder eine neue Importation derselben stattfindet; dass die veränderten Klappengewebe die neue Ansiedelung derselben begünstigen, braucht nicht besonders auseinandergesetzt zu werden. Es folgt aus dieser Auffassung, welche streng den anatomischen Thatsachen entspricht, dass die frischen Endocarditiden antimykotisch behandelt werden müssen und dass bei den älteren Klappenfehlern auf selbst leichtere febrile Erscheinungen achtzugeben ist; treten dieselben ein, so steht eine Recrudescenz des Klappenprocesses in Aussicht.

Man hat von dieser Seite die Bedeutung der Endocarditis rheumatica sehr wenig in Betracht gezogen, vielmehr seine Aufmerksamkeit fast ausschliesslich den mechanischen Circulationsstörungen zugewendet, welche durch eine Verengerung oder Erweiterung der Ostien herbeigeführt werden. So interessant und wichtig auch diese Studien sind, so treffen sie doch keineswegs den Angelpunkt der

ganzen Störung; denn es lässt sich in der That zeigen, dass dem Organismus eine überaus grosse Compensationsfähigkeit gegenüber mechanischen Läsionen des Herzens innewohnt; Thatsachen, welche nicht allein klinisch, sondern auch experimentell gewonnen wurden, demonstriren dies auf das eindringlichste und freut es mich ganz besonders, in diesem Hefte eine Arbeit bringen zu können, welche diesen schon seit mehreren Jahren von mir verfolgten Gesichtspunkt auf das beste bestätigt; ich will auch die übrigen unter Cohnheim's Leitung ausgeführten Arbeiten, welche sich mit den Fragen der Circulationsstörungen beschäftigen, namentlich diejenigen, welche das Gebiet der Pulmonalis betreffen (Litten, Lichtheim, Welch), erwähnen, um darauf hinzuweisen, welche kolossale, noch nicht in allen Gebieten des Circulationsapparats völlig aufgeklärte Steuerungsvorrichtungen in dem wunderbar ausgerüsteten Thierkörper bestehen. Ich habe dieser Frage gerade aus diesem Gesichtspunkte meine Aufmerksamkeit zugewendet und werde demnächst die Resultate, welche nur von einem Fall schon in Kürze mitgetheilt wurden, in ausführlicherer Weise darstellen, schon um mich gegen den Vorwurf einer einseitigen, nur auf die Infectionsfrage gerichteten Thätigkeit zu sichern. Hier indessen sei schon angeführt, dass auch diese Versuche ergeben haben, dass die rein mechanische Verletzung der Klappen nicht jene progressiven Formen der Endocarditis herbeiführt, welche der Gegenstand der vorstehenden Darstellung waren. Zwar kann es gelegentlich geschehen, dass mit der Verletzung gleichzeitig eine Infection stattfindet; ich habe ebenso, wie Rosenbach einen solchen Fall beobachtet, in dem genau die gleichen Verhältnisse der monadistischen Mykose nachzuweisen waren; aber dieser Fall steht als eine Ausnahme zahlreichen anderen gegenüber, in denen die Heilung künstlicher Verletzungen der Klappen ohne jede erhebliche Reaction von Seiten des Gewebes ablief und der prima intentio äusserer Wunden bei aseptischem Verlauf völlig gleichkam. In dem einzigen Fall, in welchem nach künstlicher Verletzung der Herzklappen eine progressive Endocarditis monadina eintrat, war auch der Verlauf ein charakteristischer, indem das Thier lange Zeit hindurch an febrilen Zuständen und Ernährungsstörungen litt, evident erheblich krank war, so dass wir sein Aufkommen bezweifelten, zumal die sehr ausgedehnte Verletzung der Aortenklappe bedeutende Circulationsstörungen herbeigeführt hatte, auf welche ich in einer anderen Arbeit zurückkommen werde. Trotzdem trat völlige Wiederherstellung ein.

Eine andere, klinisch sehr wichtige Frage zu erörtern, welche von Virchow angeregt wurde, nämlich die nach der Begünstigung

endocardialer Processe durch gewisse Eigenthümlichkeiten des Körperbaues liegt eigentlich ausserhalb des Rahmens dieser Arbeit; an sich kann es ja gar nicht bezweifelt werden, dass das Verhalten der Individuen gegenüber von Infectionsprocessen je nach ihrer allgemeinen Körperbeschaffenheit ein verschiedenartiges sein wird; einen Beitrag hierzu liefern auch die von uns angeführten Fälle, insofern in dem einen bei einem zarten schwächlich gebauten Individuum genau derselbe Vorgang bedeutend rapider verlief, als in dem anderen, welcher eine sehr kräftig gebaute Frau betraf. Allein ich bin der Meinung, dass diese Frage nur an der Hand einer sehr grossen Statistik gelöst werden kann. Ich hoffe in einiger Zeit hierfür Daten beibringen zu können, da bei uns Jahre hindurch die Weite der grösseren Arterienstämme gemessen wurde; vorläufig kann ich die von Virchow ausgesprochene, aber nicht weiter belegte Anschauung nur für eine hypothetische erklären, allerdings für eine solche, welche zu weiteren Studien dringend einladet. Möge auch von anderer Seite dieser Anregung Folge gegeben werden und das grosse Material, welches Jahr für Jahr auf den nun mit tüchtig geschulten Kräften und guten Anstalten für pathologische Anatomie ausgerüsteten deutschen Hochschulen beobachtet wird, auch für solche sehr wichtige statistische Fragen verwerthet werden.

Es bleibt mir jetzt nur noch der Nachweis zu leisten übrig, dass dasjenige, was ich in einigen ausgewählten Fällen beobachtet habe, eine allgemeine, ausnahmslose Erscheinung sei. Seit meiner Arbeit über die monadistischen Erkrankungen haben wir im Prager Institut, jetzt durch etwa 3 Jahre hindurch diese Frage an jedem uns vorkommenden Fall studirt. Nachdem die gröberen Präparate mir vorgelegt werden, ersuche ich meine Herren Assistenten die mikroskopische Untersuchung in einer bestimmten Richtung anzustellen; nach der Vorlesung werden dann die gewonnenen Präparate meinen Zuhörern vorgelegt und hat für diese Fälle die frische Untersuchung gewöhnlich schon hingereicht, um unzweifelhafte Befunde, namentlich durch Hämatoxylinfärbung zur Demonstration zu bringen. Es dürften wenige Fälle von Endocarditis sein, in denen wir nicht im Stande gewesen wären, diesen Nachweis zu liefern, falls überhaupt frische Veränderungen oder Recidive des Infectionsprocesses vorhanden waren.

Sodann hat Prof. Eppinger sich der Mühe unterzogen, eine ganz erhebliche Reihe von ihm secirter Fälle noch eingehender auch am erhärteten Präparat zu untersuchen und mir die Präparate vorgelegt, die anderen Herren eine geringere Anzahl. So verfügen wir über ein bedeutendes Material, welches zum grossen Theil, was Ep-

pinger's und meine Präparate betrifft, jeden Augenblick demonstrirt werden kann. Diese systematische Sammlung der Fälle fand ihren vorläufigen Abschluss am Ende des vorigen Sommersemesters, da ich beabsichtigte, diese Angelegenheit auf der Naturforscherversammlung vorzubringen. Die Ueberhäufung mit Material, an der die pathologisch-anatomische Section laborirte, verhinderte die Ausführung dieses Vorsatzes. Dies zur Erklärung, weshalb die folgenden summarisch mitgetheilten Fälle mit dem August 1877 abschliessen; es hätte wohl keinen Sinn, noch mehr Material zusammenzuhäufen, auch muss der Raum dieser Zeitschrift berücksichtigt werden; uns selbst aber beschäftigen schon andere Arbeiten.

Ich lasse zunächst eine Uebersichtstabelle folgen, welche Prof. Eppinger so freundlich war, anzufertigen und bemerke zu derselben, dass von demselben ausserdem nur drei Fälle von Endocarditis secirt wurden, bei denen aus äusseren Gründen die feinere Untersuchung unterblieb. Es wäre doch sonderbar, wenn gerade diese und diese allein nicht mykotisch gewesen sein sollten. Wir dürfen deshalb sagen, dass auch dieser Beobachter die durchweg mykotische Natur der septischen, wie der rheumatischen Endocarditis bestätigt gefunden hat.

Tabellarische Uebersicht

der von Professor Eppinger genauer untersuchten Endocarditisfälle vom 26. Juni 1875 bis 16. August 1877.

Name. Alter, Beschäftigung. S.-No. Datum.	Endocarditis (makroskopisch).	Endocarditis (mikroskopisch).	Pathol.-anat. Diagnose und Combinationen des betreffenden Falles.
Kocal, Franz, 36 Jahr, Bergmann. S.-No. 783. 26,6. 75.	Endocarditis d. Aortenklappen, frische plasmaartige Auswüchse d. äusseren Blattes der r. Klappe, grobwarzige Auswüchse, totale Infiltration und geborstenes, kleines Aneurysma d. linken Klappe, gleiche Veränderung bis auf d. Aneurysma an d. hinteren Klappe.	3 Mm. dicke Infiltrationen des innern Blattes der hintern Klappe mit faserstoffigen Massen, oberflächliche Blutgerinnsel, darin spärlich Zellmasse, dagegen reichlichst reihenweise angeordnete bis unter die oberflächlichste Gerinnselschicht dringende deutlichste *Monadenhaufen*. Zurückdrängen d. elastischen Grundmembran, aufgelockertes Bindegewebe des äusseren Klappenblattes, mit Auflagerung sparsamer faserstoffig-zelliger Massen an der Aussenseite derselben abermals von deutlichsten *Monadenhaufen* durchsetzt.	Insuffic. valvul. Aortae, Hypertrophia et dilatat. cordis sinistr., Infarctus lienis necrotic., Catarrhus gastro-intestin. chron., Nephritis interstit. chron., Hydrops univers., Induratio hepat. lienis et renum.

Name, Alter, Beschäftigung. S.-No. Datum.	Endocarditis (makroskopisch).	Endocarditis (mikroskopisch).	Pathol.-anat. Dia und Combinatio des betreffenden
Seiler, Antonie, 28 Jahr, Magd. S.-No. 1056. 27/10. 75.	Endocarditis valv. Aortae, Innenflächen derselben aufgelockert u. wie ausgenagt (ulcerative Form).	Deutliche Auf- und Einlagerung von Ballen des *Mikrosporon septicum*.	Sepsis p. p. chro graena endometrii bosis venae sperm tern. dextr., End septica, abscess pulm. cerebri e Oedema pulmon Degenerat. paren patis et cordis.
Havlicek, Wenzel, 18 Jahr, Fleischergeselle. S.-No. 1210. 10/12. 75.	Endocarditis valvul. bicusp. Schwellung und hämorrhag. Infiltrat. d. l. Hälfte der hinteren Klappe mit Auflockerung u. Auffaserung d. Endothelplatten; ganz gleiche Veränderung in noch höherem Grade d. r. Aortenklappe.	Untersuchung d. r. Aortenklappe, subendothel. starke Zellanhäufung (Lymphkörperchen) mit spärlichen intercellulären flüssigen Massen. Zerstörung d. Endothels, ersetzt durch hämorrhag. Gerinnsel, darin und zwischen den Zellmassen besonders an der Insertion der Klappe reichliche zusammenfliessende Ballen von *Mikrokokken*; sonst durch d. ganze Dicke d. Klappe bedeutendes Auseinanderdrängen der Bindegewebs- u. elast. Fasern und in den Räumen eine formlose quellende Fibrinmasse mit Blutimbibition.	Variola haemorrha cephalitis multip morrhag. Absce plices hepatis, re dis. Endocarditi Aortae et bicusp. ratio parenchym. et renum.
Rust, Robert, 17 J., Rasirer. S.-No. 151. 11/2. 76.	Endocarditis d. Aortenklappen, hochgradige knollige (kastaniengross), oberflächlich warzige u. von kleinen Hämorrhagien durchsetzte lamellös-faserstoffige Auswucherung des inneren Blattes der l. u. hinteren Klappe. Von der Mitte der Höhe der Klappe an nach abwärts leichte Verdickung d. elastischen Grundsubstanz u. zarte Auflagerung an dem äusseren Blatte d. hinteren Klappe; Fortsetzung und Continuität der ersteren Veränderung am Endocard des Conus arterios sin.	Die Bindesubstanz des Endocards der veränderten hintern Aortenklappe und d. Conus arterios. sinister, hochgradigst ausgefasert, dazwischen grosse Klumpen zu förmlichen Warzen angehäufter faserstoffiger mit Zellen untermischter Massen und oft heerdweise angeordnete massenhafteste *Monaden*haufen (selten reichlich); am äusseren Blatte der Klappe frischere faserstoffig-zellige Massen mit rothen Blutkörperch. untermengt und darunter und dazwischen abermals *Monadenballen;* in der Tiefe des inneren Blattes Wucherung jungen Bindegewebes.	Insuffic. valvul. A cusp. et tricusp. cordis totius, Hy cordis dextr. Indu patis, lienis et r pulmon. Hydrops Pericarditis adhae tarrhus chron. ex v
Kasil, Marie, 17 J., Dienstbote. S.-No. 491. 6/5. 76.	Endocarditis valvul. bicusp. cum aneurysm. An d. vordern Bicuspidalklappe ein etwa wallnussgrosses gegen	Streng chronische Processe, nämlich hyperplast. Bindegewebe der Klappe mit darauf haftender organisirter u. vascularisirter Throm-	Insuffic. valv. Aort docarditis et ar valvul. bicusp. Inf mon. lienis, renum Haemorrhagiae m

…me, Alter, …häftigung. …o. Datum.	Endocarditis (makroskopisch).	Endocarditis (mikroskopisch).	Pathol.-anat. Diagnose und Combinationen des betreffenden Falles.
	den Vorhof gerichtetes Aneurysma mit äusserlich u. innen feinwarziger freier Fläche und einer von warzigen weichen Excrescenzen besetzten Oeffnung, das mit solchen ziemlich reichlich ausgefüllt ist. Die Wandung ungleich bis 3—5 Mm., das Gewebe morsch, stellenweise derber u. hin u. wieder auch von kalkigen Stückchen durchsetzt. Dem Volumen d. Aneurysma entsprechend Endocarditis des Vorhofs.	benmasse u. darauf die frischen Excrescenzen (acute Exacerbation) aus ähnlichen Massen bestehend wie im vorigen Falle mit sehr deutlich. *Monadenballen.*	les. Nephritis interstit. acuta.
…k, Franz, …, Diurnist. No. 525. …/5. 76.	Vollständiger Defect u. Abschliff der l. Hälfte d. l. Aortenklappe. Endocarditis papillomat. acut. d. andern Hälfte, beide entstanden nach einer frischen Ruptur eines acuten Aneurysma dieser Klappe, Endocarditis acuta d. hintern Klappe in Form zarter gruppirter warziger Excrescenzen; chron. erbsengrosses Aneurysma der vordern Bicuspidalklappe.	An den frischen endocarditischen Stellen (Excrescenzen) oberflächlich eine Lage hämorrhagisch-zelligen Gerinnsels, darunter eine förmlich continuirliche Reihe schönster *Monadenballen* darauf eine faserstoffige Schicht und dahinter abermals eine auf dem aufgefaserten Bindegewebsstroma der Klappe auftretende ballige Monadenschicht.	Aneurysma recenter ruptum acutum et Endocarditis valvul. Aortae. Aneurysma chron. valvul. bicusp. anter. Hypertroph. et Infarct. cordis sinistr. Encephalomalacia necrotica embolica. Thrombos. arter. fossae Sylvii sin. Oedem pulmon.
…k, Marie, …ahr. …o. 531. …/5. 76.	Ein ganz gleicher makroskopischer Befund wie in Fall S.-No. 491 (6/5. 75.), nur dass das Aneurysma an seiner Kuppel (gegen den Vorhof zu gerichtet) fetzig eingerissen ist, sich spärlichere Reste der vorangegangenen chronischen, spärlichere der frischen endocarditischen Processe vorfinden.	In mikroskop. Beziehung gleicht dieser Fall ebenfalls dem in voriger Rubrik citirten, die frischen faserstoffigen Exsudatmassen, thrombotische Auflagerungen, reichlicher und durchsetzt v. ganzen Reihen der *Monadenballen.*	Aneurysma valvul. bicusp. ruptum cum Endocarditide recente, Insuffic. valvul. bicusp. Stenos. ostii venos. sinistr. Thrombosis embolica art. illiacae communis dextr. Pneumonia dextr. Infarct. lienis et renum chron. Malacia thalami optici dextr. embolica.
…y, Jose… 21 Jahr, …d. …o. 593. …/5. 76.	Endocarditis valvul. bicusp. cum aneurysmat. valvul. anterior. Wandungen des Aneurysma bis 5 Mm. dick d. Höhle verengend, Gewebe mässig derb, von mor-	Präparat. die hint. Klappe, die der Vorhofshöhle zusehende Fläche d. Excrescenzen zunächst belegt mit einem hämorrhag. Saume, darauf ein continuirlicher thrombotischer Saum, und	Combination einer älteren monadistischen Endocarditis der Bicuspidalklappen (Aneurysma der vorderen Klappe mit Ruptur) mit acutester gelber Leberatrophie nach Abortus.

Name, Alter, Beschäftigung. S.-No. Datum.	Endocarditis (makroskopisch).	Endocarditis (mikroskopisch).	Pathol.-anat. Diagn[illegible] und Combinatione[illegible] des betreffenden Fal[illegible]
	schen Flecken durchsetzt, durch und durch blutig imbibirt und namentlich an der Oberfläche von hämorrhagischen Gerinnseln besetzt, d. hintere Klappe mit frischen hämorrhagisch belegten Excrescenzen besetzt.	darauf eine höchst charakteristische Lage dicht aneinander gruppirter *Monadenballen*, der Kern der Excrescenz faseriges Bindegewebsnetz mit Räumen, die theils erfüllt sind mit faserstoffig-zelligen Massen u. Gallenpigment (Bilirubinnadeln - garbenartig) theils *Monadenballen*.	
Zamrazil, Johann, 34 Jahr, Goldarbeiter. S.-No. 1099. 26/10. 76.	Endocarditis valvul. bicusp., sehr schöne frische längs der freien Ränder beider Klappen ausgebreitete höchst gleichmässige verrucöse Endocarditis, hin u. wieder an der Oberfläche der warzigen Excrescenzen leichte Blutgerinnsel.	Aus der Tiefe des Bindegewebsstromas die Fasern auseinander drängend wuchert eine Zellmasse hervor, dringt zapfenartig in die Excrescenzen vor, die zumeist aus Faserstoffballen u. dazwischen deutlichen *Monadenballen* bestehen.	Endocarditis valv. [illegible] recens. Nephritis i[illegible] tialis acut. in sta[illegible] generat. adiposae, [illegible] trophia cordis sinist[illegible] generat. glandulae ren. dextr. Pne[illegible] lobul. dextr.
Cižek, Anna, 30 J., Ehefrau. S.-No. 1203. 27/11. 76.	Ganz frische Endocarditis d. linken Aortenklappe bestehend in einer leichten Verdickung, Weichheit u. stärkerer Imbibition d. Gewebes gegen den freien Rand zu.	Aeusserst charakteristische Auflockerung d. oberflächlichsten Bindegewebsstroma mit zelliger Einlagerung und Ersatz des Endothels durch eine *Mikrokokkenballenlage*.	Sepsis p. abort. chro[illegible] dometritis. Thromb[illegible] rulent. ven. cavae [illegible] et iliacae communis [illegible] carditis. Endocard[illegible] vul. Aortae.
Sonkup, Josefa, 28 Jahr, Taglöhnerin. S.-No. 92. 21/1. 77.	Endocarditis d. bicuspidalen Klappen in der Weise, dass die freien Ränder etwas verdickt infiltrirt u. wie ausgenagt erscheinen, u. rings um die kleinen Defecte mit Fibringerinnseln besetzt erscheinen.	Reichliches Vorkommen von mit nekrotischen Massen vermischten *Mikrokokkenmassen*, in der Tiefe reichliche zellige Infiltration.	Endocarditis et insu[illegible] vul. bicusp. Strictu[illegible] phagi cicatricosa toxicatione cum ac[illegible] furico. Phlegmon[illegible] oesophagealis cum [illegible] ratione in pulmone[illegible] graena pulmon. lob[illegible] tipl.
Menger, Karl, 16 Jahr, Schusterlehrling. S.-No. 136. 3/2. 77.	Endocarditis valvul. bicusp. et Aortae chron. acut. exacerb. Bicuspidalklappen mit einander verwachsen, Sehnenf verkürzt, der feine Klappenring und die Sehnenfäden mit weichen sich in das festere Gewebe einpflanzend. Excrescenzen besetzt und dann mit einem Faserstoffmantel überkleidet.	Unter dem Faserstoffmantel zwischen diesem u. d. derben Klappengewebe rundliche abgegrenzte Ballen von *Monaden*. Frisch untersucht ergaben die zerzupften Massen höchst bewegliche Individuen.	Insufficient. valvul. [illegible] et Aortae cum End[illegible] tide recente, dilata[illegible] dis dextri, Hyper[illegible] cord. sin. Indurati[illegible] tis lienis et renum. [illegible] monia sin.

ne. Alter, häftigung. o. Datum.	Endocarditis (makroskopisch).	Endocarditis (mikroskopisch).	Pathol.-anat. Diagnose und Combinationen des betreffenden Falles.
ls, Anton, Jahr, Tag-ner. No. 155. 2. 77.	Endocarditis valvul. bicusp. et Aortae, et coni arter. sinistr. chron. acut. exacerbans: nämlich Verwachsung d. Bicusp.-Klappen bis dass der kleine Finger kaum durch das Ostium durch kann, die freien Ränder wie zernagt und darauf in den Vorhof hineinragende zapfenartige fleischige Excrescenzen, die beim Durchschnitt vorn aus d. Klappen-Gewebe hervorwachsen u. äusserlich mit entfärbtem Blutgerinnsel überkleidet. Gerade solches Verhalten an d. mit einander verwachsenen Aortenklappen, Sehnenfäden, dem Endocard des Conus arter. sinister.	Excrescenz der Bicuspidalklappe untersucht: derbe, mit dem Klappengewebe zusammenhängendes Fasergewebe, im Centrum zwischen den Fasern Fibrin- u. Zellmassen, darüber eine deutliche Lage kugeliger *Monadenballen* und ganz frische Thrombusmassen, zwischen denen förmlich strassenweise *Monadenzüge* gehen, die mit ganz frei vorliegenden etwas zerstreuteren, eine ziemlich dicke Lage bildenden Monaden-Massen zusammenhängen.	Stenos. ostii venos. et arter. sin. Endocarditis chron. acut. exacerbans valvul. bicusp. et aortae. Hypertrophia cord. dextr. Induratio pulmon. hepat., lienis et renum. Infarct. obsoleti renum et lienis. Pneumonia dextrae. Aneurysma arter. fossae Sylvii dextr. accedente oedemate chron. cerebri.
ci, Anna, 34 r, Schneiderfrau. No. 546. 9/5. 77.	Endocarditis chron. hyperpl. valvular. bicusp. cum exulceratione recente septica ex embolia septicomycotica. Verwachsung, Hyperplasie der Bicuspidalklappe mit ziemlich tiefgreifender frischer Exulceration an d. dem Vorhofe zusehenden Fläche d vordern Klappe und theilweise Ausfüllung der Substanzverluste mit gelblichen, scheinbar zähflüssigen Massen.	Derbe elastische Hyperplasie der Bicuspidalklappen (alte abgelaufene monadistische Endocarditis, darin neugebildete Gefässe, die mit *Mikrokokkenmassen* (Mikrosporon septic.) ganz ausgefüllt sind (Unicum!).	Stenosis ostii venos. sinistr. cum Endocarditide metastat. septica. Nephritis purul. metastat. septica. Icterus p. p. (Septicaemia chron. p. p.).

Meine übrigen Herren Assistenten haben mir aus ihren Notizen noch folgende Fälle als untersucht auf Spaltpilze mit positivem Erfolg mittheilen können:

Fälle von Hrn. Dr. Fischel untersucht:

1. Chvojka, Crescenz, Schlossersweib, 30 Jahre alt. S.-No. 992. 25/9. 76. Endocarditis valv. mitr., Stenosis ostii ven. sin. et insuffic.

valv. mitr., Induratio pulm., Compressio lobul. inff. e hydrothorace lat. utrque., Thrombosis art. foss. Sylvii d., Necrosis corp. striati d., Infarctus embol. lienis et ren.

Das Herz von mittlerer Grösse, beide Vorhöfe stark dilatirt. Das linke venöse Ostium blos für eine Fingerspitze durchgängig, die Mitralklappen, besonders der Aortenzipfel stark geschrumpft, verdickt, ihre Schliessungsränder mit zapfenartig hervorragenden Wärzchen bedeckt.

Diese letzteren erweisen sich deutlich als aus Mikrokokkenmassen (Mo.) bestehend.

2. *Amerling, Anton, Beamter, 65 Jahre alt. S.-No. 119. 30/1. 77. Abscessus prostatae, Orchitis int. chr. d., Insufficientia et Endocarditis valv. mitral. sin., Abscessus miliar. hep. et ren. Hyperplasia lien. acuta.*

Das Herz ziemlich gross, das Epicard trägt an der hinteren Fläche des linken Ventrikels mehrere capilläre Ekchymosen. Linkes ven. Ostium von gehöriger Weite, die Musculatur des linken Herzens hyperplastisch, die Papillarmuskeln kräftig, die Sehnenfäden verdickt, die Mitralklappensegel etwas geschrumpft, abgeglättet, an der Vorhofsfläche beider Zipfel je eine rauhe, gelblich verfärbte Stelle von Erbsengrösse; der linke Vorhof dilatirt. Ein Schnitt durch die rauhe Stelle zeigt, dass hier die oberflächlichen Lagen aus enormen kugel- und wurstförmigen Ballen von Mikrokokken bestehen, die auch zwischen den Fasern des Klappensegels in die Tiefe vordringen.

Dieselben Massen fanden sich auch im Centrum der miliaren Abscesse der Leber und Nieren.

3. *Nekvapil, Josefa, Dienstmagd, 27 Jahre alt. S.-No. 253. 4/3. 77. Endo-, Para- et Perimetritis septica, Thrombosis septica ven. sperm. int. d., Stenosis osti ven. sin. et Endocarditis mitr. septica, Infarctus embolici lienis et ren., Abscessus miliaris ren., Ecchymoses cutis, laryngis et tracheae.*

Das linke venöse Ostium für zwei Finger knapp durchgängig. Das Endocard blutig imbibirt, die Mitralzipfel vor der rechten Commissur her miteinander verwachsen, der freie Rand leicht geschrumpft, mit frischen warzigen Excrescenzen belegt.

Diese weichen aufgelagerten Massen bestehen aus grossen Ballen von Kugelbakterien. Dieselben wurden auch in den Vasis rectis der Markkegel der Niere nachgewiesen.

4. *Thomas, Josef, Taglöhner, 47 Jahre alt. S.-No. 268. 8/3. 77. Periurethritis perfor. in urethram, Abscess. corp. cavernosi penis. Endocarditis valv. aortae chr. recidiva, Pericarditis, Myocarditis chr. et acuta, Infarctus embol. lien. et ren., Abscessus miliar. hep. et ren. Haemorrhagiae capill. tracheae et vesicae urinariae, Leptomeningitis haemorrhagica embolica.*

Im Herzbeutel trübe mit Flocken gemengte Flüssigkeit. Das Herz gross, kräftig. Die venösen Ostien von normaler Weite.

Das Epicard leicht weisslich getrübt, an zahlreichen Stellen punktförmige Ekchymosen, die an der Spitze des linken Ventrikels dichter bei-

sammenstehen, dazwischen gelbliche hirsekorngrosse, oft roth umsäumte Flecke. An den Aortenklappen sehr reichliche, derbe, zum Theil fester anhaftende rothe Thromben, die zum Theil die Sinus Valsalvae erfüllen und die die linke und hintere Klappe miteinander verkleben. Bei Abstreifung dieser Massen zeigt sich, dass diese Verwachsung eine alte, bereits verkalkte ist. Die Herzmusculatur durchsetzt von stärker gelblich verfärbten Partien, in denen kleinste weissliche, oft roth umsäumte Pünktchen eingestreut sind.

Die frischen Auflagerungen der Aortenklappen bestehen nur aus enormen Massen von Mikrokokkenballen. Die Herzherde sind zum Theil bindegewebig, innerhalb derselben kleinste Abscesse und in deren Centrum prall mit Mikrokokkenballen gefüllte Gefässe. Dieselben wurden auch in den Leber- und Nierenabscessen, sowie auch im Centrum der Ekchymosen der Trachea vorgefunden.

5. Lepič, Barbara, Magd, 32 Jahre alt. S.-No. 440. 25/4. 77. (Dr. Soyka.) Insuff. et Endocarditis valv. aortae et mitr., Embolia art. foss. Sylvii d., Encephalomalacia, Infarctus lienis ren. et glandul. mesuraic., Haemorrhagia papillar. ren., Nephritis int. ac. haemorrh. Deg. adip. cordis, Induratio levis pulmonum, Hydrothorax bilat.

Das Herz mittelgross. Beide ven. Ostien von normaler Weite. An den stark geschrumpften Aortenklappen, die stellenweise wie zerfressen erscheinen, befinden sich ältere, fest anhaftende Auflagerungen. Die Klappensegel auf grosse Strecken miteinander verwachsen.

Bicuspidalklappen geschrumpft, mit frischen Auflagerungen, die Sehnenfäden verdickt, verkürzt. Die Herzmusculatur brüchig, gelblich-roth.

Die Auflagerungen der Mitralis bestehen aus Mikrokokken.

6. Budirek, Rosa, Taglöhnerin, 68 Jahre alt. S.-No. 587. 31/5. 77. Pneumonia chron. sin., Empyema saccatum sin., Meningitis purulenta, Hyperplasia lienis, Endocarditis valv. aortae.

Das Herz schlaff, mittelgross, Musculatur brüchig. An den geschrumpften Aortenklappen und zwar an der linken und hinteren sitzen himbeergrosse warzige Excrescenzen.

Die mikroskopische Untersuchung weist in den letzteren sehr reichliche Mikrokokken (Monadinen) nach, die unregelmässig begrenzte Lager bilden.

Fälle von Hrn. Dr. Schütz untersucht.

1. Pazdera, Anna, Dienstmagd, 45 Jahre alt. S.-No. 773. 10/7. 77. Endocarditis chr. recidiva mitralis, Infarctus lienis ac renum, Atheroma aortae, Thrombosis a. carot. int. dextr., Necrosis cerebri, Splenisatio pulmonum.

Das Herz vergrössert, äusserst schlaff, das Epicard fettreich. Die venösen Ostien für zwei Finger gut durchgängig. Die Bicuspidalis zeigt mässige Verdickungen der Ränder, und ist an diesen mit mässigen erbsengrossen blassröthlichen Auflagerungen besetzt. Die Sehnenfäden zart, die Aortaklappen nur an den Nodulis leicht verdickt, sonst zart. Die

Intima der Aorta hochgradig sklerosirt. Tricuspidalis und Pulmonalklappen normal. Die Auflagerungen enthalten grosse Mikrokokkenreihen (Monaden), die innerhalb körniger Fibrinmassen angehäuft sind und nach Auflösung der letzteren durch conc. Essigsäure besonders deutlich hervortreten.

2. *Mikes, Marie, Taglöhnerin, 25 Jahre alt, S.-N. 890 (47) 19/8. 77. Nephritis interstitialis acuta, Hypertrophia cordis, Endocarditis mitralis recens, Pneumonia lobularis sin., Hydrops univ.*

Das Herz namentlich in seiner linken Hälfte vergrössert, die Musculatur desselben kräftig entwickelt. Die venösen Ostien normal weit. Die Mitralklappenränder mit kleinen ziemlich derben warzigen Auflagerungen besetzt, die übrigen Klappen normal beschaffen; die Musculatur des linken Herzens und zwar besonders die des Septum und der Papillarmuskeln gelblich gestreift (Verfettung).

Die Auflagerungen an der Mitralis bestehen zum grössten Theil aus Monaden.

Wir haben demnach in dem Zeitraum von etwa 2 Jahren im Ganzen 27 Fälle von Endocarditis zusammengestellt, welche sich durchaus als Spaltpilzerkrankungen erwiesen haben. Unter denselben sind 18 Fälle monadistischer oder rheumatischer Endocarditis, 8 septische mit Einschluss einer Sepsis, die sich im Verlauf eines Typhus abdominalis entwickelt hatte und einer variolös. In einem Fall, dem letzten, der von Eppinger untersuchten, findet sich eine bemerkenswerthe Combination von monadistischer und septischer Infection, von denen die letztere allenfalls in dem Sinne von Köster als embolische bezeichnet werden kann. Eppinger bezeichnete, da zu jener Zeit die Beobachtung von K. noch nicht bekannt war, diesen Befund mit Recht als ein Unicum. Jedenfalls ersieht man auch hieraus die Unstatthaftigkeit, solche ausnahmsweise Befunde als Grundlage einer allgemeinen Theorie der Endocarditis zu verwerthen.

Auch in einem zweiten Falle von Eppinger (Soukup), sowie in den Fällen 3 und 4 von Dr. Fischel haben sich auf einer durch abgelaufene rheumatische Processe veränderten Klappe septische Mikrokokken angesiedelt; man kann diesen Befund allerdings für die Lehre von der durch pathologische Veränderungen gesteigerten Disposition eines Theils zu fernerer Erkrankung verwerthen.

Nachdem wir so für ein kleineres Gebiet der monadistischen Erkrankungen in eingehender Weise an der Hand pathologisch-anatomischer Beobachtung die vollständige Uebereinstimmung der natürtürlichen Vorkommnisse mit den auf experimentellem Wege hervorgebrachten erwiesen zu haben glauben, wird man es wohl nicht als unbescheiden bezeichnen dürfen, dass nunmehr die Anforderung an

die Kliniker ergeht, auch ihrerseits die Spuren dieser eigenartigen Infectionsprocesse zu verfolgen. Ich erlaube mir, hier nochmals daran zu erinnern, dass die Monadinen, wie ich schon früher nachgewiesen, sehr leicht in den Harn übergehen und eine saure Beschaffenheit desselben hervorbringen. Man kann also von dieser Seite relativ leicht die Entwicklung der monadistischen Infection im Innern des Körpers verfolgen und die Wirksamkeit der gegen dieselbe angewendeten Mittel klinisch verfolgen; weiteren Forschungen dagegen muss es überlassen bleiben, die chemischen Stoffe zu ermitteln, welche, durch die Anwesenheit der Monadinen im Körper gebildet, die Krankheitserscheinungen hervorrufen. Eine Reihe freilich noch nicht abgeschlossener Untersuchungen scheint mir zu ergeben, dass diese Stoffe in der Gruppe der Amide gesucht werden müssen und zwar der flüchtigen, da sie in das stark alkalische Destillat übergehen. Im Hinblick hierauf erscheint es mir besonders bemerkenswerth, dass dem Trimethylamin ein günstiger Einfluss auf rheumatische Processe zugeschrieben wird: sollte es eine allgemeine, den Spaltpilzerkrankungen, wie den Vegetationen derselben ausserhalb des Körpers eigenthümliche Erscheinung sein, dass die Producte ihres Stoffwechsels einen hemmenden Einfluss auf ihre weitere Entwicklung ausüben? wie wäre es anders zu verstehen, dass, wie Nencky gezeigt hat, unter den Producten dieser Gährungen Phenol auftritt, während dieses doch als eines der wirksamsten Mittel gegen die septische Infection erkannt ist? In gleicher Weise wird ja auch die Alkoholgährung durch einen gewissen Procentgehalt der gährenden Flüssigkeit an diesem Körper aufgehoben. Bestätigt sich diese Anschauung, so würden die genannten Gährungsproducte nur eine sehr begrenzte Wirkung besitzen, indem sie allein durch ihr Uebermaass hemmend auf die Entwicklung der Spaltpilze einwirken, nicht direct pilzstörende Mittel wären. Es fragt sich dann ferner, ob es Körper gibt, denen die letztere Eigenschaft zukommt? Die von mir für das benzoësaure Natron nachgewiesene Eigenschaft[1]), das Auftreten der Amide im Harn bei derartigen Affectionen zu verhindern, möchte dafür sprechen, dass dieser Körper durch seine Eigenschaft mit dem Glykokoll sich zu verbinden, wirksam wird, vielleicht indem er denjenigen Stoff bindet, welcher zunächst der Amidbildung verfällt.

Ich bin damit beschäftigt, diese Gesichtspunkte durch chemische und experimentelle Untersuchungen weiter zu verfolgen.

---

1) Prager med. Wochenschrift. 1878. N. 1—6.

NACHTRAG.

Weitere Beiträge zu den mykotischen Herzklappenaffectionen habe ich in meinen „Beiträgen zur pathologischen Anatomie" (Prag. Dominicus. 1878. S. 62 u. ff.) gegeben. Es beziehen sich dieselben auf zwei Thatsachen, welche hier nur kurz angedeutet werden sollen:

1. Bei Tuberkulose treten nicht selten in Folge septischer oder monadistischer Infection, für welche die erkrankte Lunge reichlich Gelegenheit darbietet, mykotische Affectionen der Herzklappen, namentlich der Mitralis auf, welche aber, soweit die bisherigen Beobachtungen reichen, das Stadium der Fibrinablagerung nicht überschreiten, jedenfalls eine sehr gefährliche Complication des tuberkulösen Processes darstellen. In dem ersten der angeführten drei Fälle waren monadistische capilläre Embolien mit Bildung kleiner hämorrhagischer Heerde in den tieferen Cutisschichten vorhanden, in dem zweitem ein gelber, keilförmiger Heerd in einer Niere.

2. Secundäre sog. marantische Herzthromben, sowohl valvuläre auf alten Klappenaffectionen, als intertrabeculäre können der Sitz mykotischer Entwicklung werden, wenn infectiöse Processe im Organismus Platz greifen, so in einem Fall nach einer ulcerösen Pneumonie, in einem zweiten neben einer grossentheils obsoleten Lungentuberkulose. In diesem Falle durfte eine frische hämorrhagische Nephritis auf die mykotische Thrombose der Herzwand bezogen werden. In diesen Fällen findet man die ersten mykotischen Bildungen an der Oberfläche der aus mechanischen Ursachen hervorgegangenen Gerinnsel, wie dieses auch im Puerperium geschehen kann, indem ältere, aus früheren Puerperien herrührende Thromben in Folge einer frischen septischen Infection und Einwanderung der Schistomyceten erweichen und zur Allgemeininfection führen können.

IV.

Eudiometrisch-toxikologische Untersuchungen.

Von

G. Valentin.

Siebente Abtheilung.

5. Atropin allein und Atropin mit Muscarin.

Die beiden Lösungen von schwefelsaurem Atropin, welche zu diesen Versuchen dienten, enthielten 197 und 31 Theile Wassers auf einen Theil des Salzes. Ein Tropfen oder ein Grad der Pravaz'schen Spritze wog 0,0191 Grm. in der ersten und 0,0193 Grm. in der zweiten Lösung. Er enthielt daher beinahe $^1/_{10}$ Milligramm des Giftes in jener und fast genau $^3/_5$ Milligramm in dieser. Ich gebrauchte die gleiche Muscarinlösung, welche für die zweite Hälfte der in der sechsten Abtheilung dargestellten Versuche gedient hatte. Ein Tropfen führte $^1/_{20}$ Milligramm salzsauren Muscarins.

a) Atropin allein.

Dreiunddreissigste Versuchsreihe.

Körpergewicht des Frosches	=	25,70 Grm.
Rauminhalt desselben	=	24,00 C.-Ctm.
Eigenschwere	=	1,07 Grm.
Zu Gebote stehende Behälterluft 301,07 — 24,00	=	277,07 C.-Ctm.

Das vor ungefähr 14 Tagen eingefangene Froschweibchen wurde Anfangs Juni an kühlen Regentagen untersucht. Ich prüfte es zunächst zwei Tage hinter einander in gesundem Zustande, das erste Mal $6^1/_6$ und das zweite Mal $6^1/_2$ Stunden. Hatte ich ihm 30 Tropfen der $^1/_{198}$ Atropinlösung unter die Rückenhaut nach unten zu gespritzt, so setzte ich es unmittelbar darauf in den Behälter ein. Die Pupillen wurden nicht erweitert und das nach $6^1/_4$ Stunden herausgenommene Thier erschien zwar träge, sonst aber wohl. Ich brachte 60 Tropfen derselben Lösung in ähnlicher Weise am folgenden Tage ein und liess den Frosch unmittelbar darauf $6^1/_4$ Stunden in dem Behälter verweilen. Die Pupillen waren später weniger, als zur Anfangszeit erweitert. Das Thier athmete lebhaft mit der Kehle und zeigte sich etwas träge, sonst aber munter. Ich liess es über

Nacht in einem Gefässe, dessen Boden mit Wasser bedeckt war, und prüfte es noch einmal $5^1/_2$ Stunden an dem folgenden Tage. Ich spritzte 24 Stunden später 40 Tropfen der $^1/_{32}$ Lösung unter die Rückenhaut und setzte den Frosch unmittelbar darauf für 6 Stunden ein. Er lag dann nach dem Herausnehmen wie todt da, hob aber das Augenlid bald darauf empor und zwar, wie es schien, ohne äussere Veranlassung. Die Pupillen waren mässig erweitert. Die Berührung der Hornhaut wurde mit Hebung des unteren Augenlides beantwortet. Das Zusammendrücken einer Hinterzehe führte zu ziemlich schwachen Reflexbewegungen in den beiden Hinter- und bisweilen auch in den Vorderbeinen. Ein auf eine Vorderzehe ausgeübter Druck erzeugte keine sichtliche Verkürzung in dieser, hingegen eine Reihe sich wiederholender Zusammenziehungen in beiden Hinterbeinen. Diese eigenthümliche Erscheinung kehrte in einer Anzahl von Versuchen ohne Ausnahme wieder. Solche mehrfache Bewegungen der Hinterbeine zeigten sich auch, wenn man den Frosch von geringer Höhe auf den Tisch, die Rückenseite nach unten gerichtet, fallen liess. Der Blutlauf war in den Gefässen der Schwimmhaut vollständig erhalten.

Hatte ich das Thier unmittelbar darauf für 19 Stunden eingesetzt, so fand ich es zuletzt erholt und aufgerichtet, mit der Kehle lebhaft athmend. Herausgenommen verhielt es sich träge, drehte sich, auf den Rücken gelegt, von selbst um, und erschien im Ganzen genommen munter. Es kam dann sogleich von Neuem in den Behälter für $22^1/_2$ Stunden und wurde vollkommen erholt herausgenommen. Ich bewahrte es dann fünf Tage lang in einem mit Wasser versehenen Glase auf, ehe ich es zu der fünfunddreissigsten Versuchsreihe von Neuem verwandte.

Es fanden sich zunächst als Ausgangswerthe:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Auf 0° C. zurückgeführter Barometerstand in Millim.	Wärme in Celsiusgraden:		Endunterschied der Quecksilberhöhe in der Druckröhre in Millim.
				am Anfange.	am Ende.	
189	Gesund.	$6^1/_6$	718,54	18°,9	20°,6	0,8
190	desgl.	$6^1/_4$	718,11	20°,3	20°,4	1,8
191	Schwach vergiftet.	$6^1/_2$	712,80	19°,7	20°,4	2,0
192	Stärker vergiftet.	$6^1/_4$	708,65	19°,1	19°,0	4,5
193	Im Freien gewesen.	$5^1/_2$	706,32	17°,2	16°,9	4,0
194	Nachdrückl. vergiftet.	6	709,12	16°,2	16°,2	0
195	Grösstentheils erholt.	19	709,12 und 713,22	15°,4	14°,8	0,5
196	Noch mehr erholt.	$22^1/_2$	713,22 und 715,77	14°,8	15°,2	— 0,3

Die eudiometrischen Analysen gaben:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Volumenprocente der Endluft:		Volumenproc. des aufgenommenen Sauerstoffes.	Volumen des verzehrten Sauerstoffes, das der Kohlensäure = 1.
			Kohlensäure.	Sauerstoff.		
189	Gesund.	6 1/6	4,87	17,56	3,40	0,70
190	desgl.	6 1/4	6,61	16,64	4,32	0,66
191	Schwach vergiftet.	6 1/2	5,12	16,48	4,48	0,88
192	Stärker vergiftet.	6 1/4	6,79	17,12	3,84	0,57
193	Im Freien gewesen.	5 1/2	2,14	19,08	1,88	0,88
194	Nachdrückl. vergiftet.	6	2,27	20,19	0,77	0,34
195	Grösstentheils erholt.	19	3,65	18,23	2,73	0,75
196	Noch mehr erholt.	22 1/2	8,43	13,79	7,17	0,85

Man erhält daher als Endberechnung:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Normalvolumen der Behälter-Luft in C.-Ctm.:		Auf ein Kilogr. Körpergewicht und 1 Stunde kommende Menge in Milligrm.:		Gewicht des verzehrten Sauerstoffes, das der Kohlensäure = 1.
			am Anfange.	am Ende.	Ausgeschiedener Kohlensäure.	Verzehrter Sauerstoff.	
189	Gesund.	6 1/6	242,24	237,24	144,39	82,35	0,57
190	desgl.	6 1/4	237,58	236,97	193,11	92,62	0.48
191	Schwach vergiftet.	6 1/2	236,58	229,97	139,59	100,25	0,72
192	Stärker vergiftet.	6 1/4	235,86	235,29	198,79	80,76	0,41
193	Im Freien gewesen.	5 1/2	237,25	236,21	71,13	47,16	0,66
194	Nachdrückl. vergiftet.	6	239,34	239,34	69,78	17,20	0,25
195	Grösstentheils erholt.	19	240,24	241,98	35,82	18,31	0,51
196	Noch mehr erholt.	22 1/2	242,31	242,84	70,17	42,89	0,61

Obgleich der Frosch frisch eingefangen war, so verzehrte er doch schon verhältnissmässig wenig Sauerstoff in gesundem Zustande. Die erste sehr schwache Vergiftung hatte zur Folge, dass er weniger Kohlensäure ausschied, dagegen mehr Sauerstoff aufnahm, so dass sich das Sauerstoffverhältniss günstiger als in dem gesunden Thiere gestaltete. Die zweite stärkere Vergiftung liess mehr Kohlensäure ausscheiden und weniger Sauerstoff in das Blut übergehen. Das Sauerstoffverhältniss verkleinerte sich daher bedeutend. Hatte das Thier, welches sich grösstentheils erholt, über Nacht in einem offenen Gefässe, auf dessen Boden Wasser aufgeschichtet war, verweilt und wurde es dann nur 5 1/2 Stunden lang geprüft, so zeigte sich ein auffallend geringer Gaswechsel. Die Kohlensäure war beinahe auf ein Drittheil und der Sauerstoff fast auf die Hälfte, welche das vergiftete Thier geliefert hatte, gesunken, das Sauerstoffverhältniss hingegen beträchtlich gestiegen.

Wurde der Frosch durch 1/32 Lösung in hohem Grade vergiftet, so hauchte er fast eben so viel Kohlensäure, als Tags vorher aus.

Der verzehrte Sauerstoff betrug aber wenig mehr als ein Drittheil. Das Sauerstoffsverhältniss sank daher auf ein Viertheil, also einen so geringen Werth, wie ihn früher kein Tag geliefert hatte. Verweilte dann der Frosch unmittelbar darauf 19 Stunden in dem Behälter, so fielen die Mengen der frei gewordenen Kohlensäure und des verzehrten Sauerstoffes, wie immer bei längerem Aufenthalte in dem geschlossenen Raume für die Einheiten des Körpergewichts und der Zeit kleiner, als nach kurzer Versuchsdauer aus. Allein der folgende Tag lehrte, dass hieran auch der Körperzustand des Thieres Schuld war. Denn die letzten 22½ Stunden gaben beinahe doppelt so viel Kohlensäure und mehr als das Zweifache an fehlendem Sauerstoff für jene Einheiten. Das Sauerstoffverhältniss stieg von 0,25 auf 0,51 und 0,61. War es also durch die kraftvolle Vergiftung bedeutend herabgesetzt worden, so stieg es allmählich mit der Stärke der Erholung.

Wir wollen den berechneten Unterschied des End- und des Anfangsvolumen denjenigen nennen, der sich ergeben würde, wenn der Stickstoff unverändert geblieben wäre, und diesem die gefundene Grösse gegenüberstellen. Wir haben demgemäss:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Unterschied des Normalvolumens am Ende von dem am Anfange des Versuchs.		
			Berechnet.	Gefunden.	Unterschied beider Werthe.
189	Gesund.	6⅙	+ 3,49	— 5,00	— 8,49
190	desgl.	6¼	+ 5,43	— 0,61	— 6,04
191	Schwach vergiftet.	6½	+ 1,47	— 6,61	— 8,08
192	Stärker vergiftet.	6¼	+ 6,94	— 0,57	— 7,51
193	Im Freien gewesen.	5½	+ 0,61	— 1,04	— 1,65
194	Nachdrückl. vergiftet.	6	+ 3,59	0,00	— 3,59
195	Grösstentheils erholt.	19	+ 2,23	+ 1,74	— 0,49
196	Noch mehr erholt.	22½	+ 4,06	+ 0,53	— 3,53

Obgleich man nicht vorsichtig genug mit den Folgerungen aus solchen Berechnungen, wie schon früher erläutert worden, sein kann, so scheint doch das Thier im gesunden und im vergifteten Zustande Stickstoff aufgenommen zu haben.

Vierunddreissigste Versuchsreihe.

Körpergewicht des Frosches . . . . = 18,23 Grm.
Rauminhalt desselben . . . . = 16,30 C.-Ctm.
Eigenschwere . . . . = 1,13 Grm.
Der Athmung zur Verfügung stehende Luftraum
= 301,07—16,30 . . . . = 284,77 C.-Ctm.

Nachdem der muntere Frosch zwei Tage hinter einander je $5^3/_4$ Stunden auf seinen Gaswechsel in gesundem Zustande untersucht worden, spritzte ich ihm am dritten 50 Tropfen der $^1/_{32}$ Lösung unter die Rückenhaut in der Richtung nach unten und setzte ihn unmittelbar darauf in den Behälter ein. Er war die erste Zeit unruhig und athmete lebhaft mit der Kehle, sank aber bald zusammen. Die Pupillen schienen verhältnissmässig bedeutend erweitert. Nach $5^1/_4$ Stunden herausgenommen, zeigte sich, dass der Kreislauf in der Schwimmhaut vollkommen stockte. Das Hüftgeflecht und der Wadenmuskel beantworteten den Strom zweier grossen, mit Alaunkochsalzlösung geladener Elemente mit ziemlich starken, dem Zuckungsgesetze der lebenden Nerven gehorchenden Verkürzungen. Unmittelbar darauf für $21^1/_2$ Stunden eingesetzt, zeigte der wieder herausgenommene Frosch keine Spur von Reizempfänglichkeit mehr, wenn man selbst die starken Schläge des Ruhmkorff anwandte. Sein Gaswechsel wurde zuletzt noch für $19^1/_2$ Stunden geprüft.

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Auf 0° C. zurückgeführter Barometerstand in Millim.	Wärme in Celsiusgraden:		Endunterschied der Quecksilberhöhe in der Druckröhre in Millim.
				am Anfange.	am Ende.	
197	Gesund.	$5^3/_4$	715,77	15°,2	15°,3	2,75
198	desgl.	$5^3/_4$	716,96	15°,1	16°,6	1,80
199	Stark vergiftet.	$5^1/_4$	715,46	16°,6	17°,2	— 1,00
200	Todt.	$21^1/_2$	715,46 und 715,52	16°,9	15°,8	— 1,00
201	desgl.	$19^1/_2$	715,52 und 719,41	15°,7	15°,3	— 1,50

Die Eudiometeranalysen lehrten:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Volumenprocente:		Volumenproc. des verzehrten Sauerstoffes.	Volumen des aufgenommenen Sauerstoffes, das der Kohlensäure = 1.
			Kohlensäure.	Sauerstoff.		
197	Gesund.	$5^3/_4$	4,30	16,22	4,74	1,10
198	desgl.	$5^3/_4$	3,84	16,16	4,80	1,25
199	Stark vergiftet.	$5^1/_4$	3,99	20,74	0,22	0,06
200	Todt.	$21^1/_2$	4,83	20,13	0,83	0,17
201	desgl.	$19^1/_2$	3,10	18,81	2,15	0,70

Es berechnet sich hiernach:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Normalvolumen der Behälterluft in C.-Ctm.:		Auf ein Kilogrm. Körpergewicht und 1 Stunde kommende Menge in Milligrm.:		Gewicht des aufgenommenen Sauerstoffes, das der Kohlensäure = 1.
			am Anfange.	am Ende.	Ausgeschiedener Kohlensäure.	Verzehrter Sauerstoff.	
197	Gesund.	$5^3/_4$	249,50	248,41	201,81	164,02	0,81
198	desgl.	$5^3/_4$	250,04	247,66	179,68	167,99	0,94
199	Stark vergiftet.	$5^1/_4$	247,76	247,41	204,27	9,24	0,04
200	Todt.	$21^1/_2$	247,41	248,97	68,76	6,36	0,10
201	desgl.	$19^1/_2$	248,83	251,21	43,52	19,75	0,45

Die tödtliche Atropinvergiftung erhöhte in geringem Grade die mittlere, in den ersten $5^1/_4$ Stunden ausgeschiedene Kohlensäuremenge. Sie setzte hingegen die absolute und die verhältnissmässige Menge des aufgenommenen Sauerstoffes in hohem Maasse herab. Da der todte Frosch später $21^1/_2$ und $19^1/_2$ Stunden ununterbrochen in dem geschlossenen Raume zubrachte, so sanken, wie gewöhnlich, die absoluten Mengen der ausgetretenen Kohlensäure und des verschwundenen Sauerstoffes. Wir sehen aber, dass in den späteren $19^1/_2$ Stunden weniger Kohlensäure entfernt und mehr Sauerstoff aufgenommen wurde, als in den früheren $21^1/_2$ Stunden. Das Sauerstoffverhältniss stieg zuerst von 0,04 auf 0,10 und dann auf 0,45.

Die nach der Absorption der Kohlensäure vorgenommene Knallgasverpuffung zeigte keine merkliche Menge von Kohlenoxyd, Kohlenwasserstoff oder Wasserstoff an.

Stellen wir wiederum die unter der Voraussetzung der Unveränderlichkeit des Stickstoffes berechneten und die gefundenen Unterschiede der Normalvolumina an dem Anfange und dem Ende des Versuches zusammen, so finden wir:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Unterschied des Normalvolumens am Ende des Versuches von dem im Anfange in C.-Ctm.:		
			Berechnet.	Gefunden.	Unterschied beider Werthe.
199	Stark vergiftet.	$5^1/_4$	+ 6,33	— 1,09	— 7,42
200	Todt.	$21^1/_2$	+ 9,96	+ 1,56	— 8,40
201	desgl.	$19^1/_2$	+ 2,39	+ 2,38	— 0,01

Man sieht, dass abermals die Vermuthung nahe liegt, es seien nicht unbedeutende Mengen von Stickstoff in den ersten $5^1/_4$ und

den folgenden 21 1/2 Stunden nach der Vergiftung aufgenommen worden. Der letzte Zeitabschnitt von 19 1/2 Stunden dagegen scheint den Stickstoff unverändert gelassen zu haben.

Fünfunddreissigste Versuchsreihe.

Sie wurde an demselben Frosche, der zu der dreiunddreissigsten Versuchsreihe gedient, angestellt. Die Berechnungen sind nach den bei dieser angegebenen Werthen des Körpergewichtes und des Rauminhaltes angestellt. Der Frosch hatte indessen fünf Tage in einem mit Wasser versehenen Glase zugebracht. Sollte sich auch das Körpergewicht und der Rauminhalt in dieser Zeit geändert haben, so geschah dieses sicherlich nur in untergeordnetem Maasse und berührte daher nur in mässigem Grade die hier in Betracht kommenden absoluten und noch weniger die verhältnissmässigen Werthe.

Ich prüfte zuerst das offenbar noch matte, mehr zum Kriechen als zum Springen geneigte Thier zwei Tage hinter einander 5 2/3 und 5 1/2 Stunden lang auf seinen Gaswechsel, spritzte ihm 50 Tropfen der 1/32 Lösung am dritten Tage unter die Rückenhaut in der Richtung nach abwärts und setzte es unmittelbar darauf in den Behälter. Es war zuerst unruhig, sank jedoch bald darauf zusammen und machte immer schwächer werdende Kehlbewegungen während der ersten 3/4 Stunden. Nach 5 5/6 Stunden herausgenommen, erschien das Thier wie todt. Die Haargefässe der Schwimmhaut zeigten noch eine lebhafte Blutbewegung. Wurde eine Hinterzehe zusammengedrückt, so antworteten nicht die Hinter-, sondern die Vorderbeine ziemlich lebhaft. Als ich den Frosch 19 1/2 Stunden später untersuchte, stand der Blutlauf still und die stärksten Schläge des Ruhmkorff konnten keine Muskelzusammenziehungen mehr hervorrufen. Ich prüfte noch hierauf abermals den Gaswechsel des todten Thieres während 21 1/3 Stunden.

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Auf 0° C. zurückgeführter Barometerstand in Millim.	Wärme in Celsiusgraden:		Endunterschied der Quecksilberhöhe der Druckröhre in Millim.
				am Anfange.	am Ende.	
202	Gesund	5 2/3	719,41	15°,4	16°,3	2,0
203	desgl.	5 1/4	719,66	15°,9	16°,2	0,5
204	Vergiftet.	5 5/6	719,86	15°,8	16°,7	1,0
205	Todt.	19 1/2	719,86 und 717,54	17°,5	17°,4	— 2,5
206	desgl.	21 1/3	717,54 und 715,62	17°,7	18°,6	— 1,0

Die eudiometrische Analyse gab:

Versuchs-Nummer.	Zustand	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Volumenprocente:		Volumenproc. des verzehrten Sauerstoffes.	Volumenproc. des Sauerstoffes, die der Kohlensäure = 1.
			Kohlensäure.	Sauerstoff.		
202	Gesund.	$5\frac{2}{3}$	2,86	20,55	0,41	0,14
203	desgl.	$5\frac{1}{4}$	1,91	20,95	0,01	0,01
204	Vergiftet.	$5\frac{5}{6}$	2,58	20,36	0,60	0,23
205	Todt	$19\frac{1}{2}$	3,81	18,09	2,87	0,76
206	desgl.	$21\frac{1}{3}$	2,38	18,25	2,71	1,14

Die Endberechnung liefert daher:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Normalvolumen der Behälterluft in C.-Ctm.:		Auf ein Kilogrm Körpergewicht und 1 Stunde kommende Menge in Milligrm.:		Gewicht des aufgenommenen Sauerstoffes, das der Kohlensäure = 1.
			am Anfange.	am Ende.	Ausgeschiedene Kohlensäure.	Verzehrter Sauerstoff.	
202	Gesund.	$5\frac{2}{3}$	243,79	242,07	94,15	13,29	0,14
203	desgl.	$5\frac{1}{4}$	243,30	242,79	68,06	1,39	0,02
204	Vergiftet.	$5\frac{5}{6}$	243,49	242,12	83,71	16,86	0,20
205	Todt.	$19\frac{1}{2}$	241,55	241,72	36,55	19,75	0,54
206	desgl.	$21\frac{1}{2}$	240,52	239,16	20,56	17,68	0,86

Dieser Frosch, dessen Unterleib noch in der ersten Hälfte des Juni mit Eiern strotzend gefüllt war, zeichnete sich schon dadurch aus, dass er verhältnissmässig wenig Sauerstoff bei dem ersten Versuch aufnahm (No. 189, 190). Obgleich er noch fünf Tage im Freien gelassen wurde, nachdem er sich von den beiden ersten Vergiftungen erholt hatte, so war er doch sichtlich noch krank und geschwächt, als man ihn für die uns hier beschäftigende Versuchsreihe gebrauchte. No. 202 lehrte dann schon, dass er auffallend wenig Sauerstoff absolut und relativ aufnahm. Man könnte aus 203 schliessen, dass er gar keinen Sauerstoff verzehrte, da die Atmosphären-Analysen oft um mehr von dem Durchschnittswerthe 20,96 pCt. abweichen, als um 0,1 pCt.

Wir sahen, dass das vergiftete Thier zuerst unruhig wurde und hierauf zusammengesunken längere Zeit noch mit der Kehle athmete, nachdem man ihm 50 Tropfen der $\frac{1}{32}$ Atropinlösung unter die Rückenhaut gebracht hatte. Die Menge des aufgenommenen Sauerstoffes hob sich dann während der ersten $5\frac{3}{4}$ Stunden. Obgleich das Verhältniss zur ausgeschiedenen Kohlensäure ebenfalls bedeutend gestiegen war, so war es doch, im Vergleich zu ganz gesunden Fröschen immer noch gering und nur wenig grösser, als es das Thier bei dem ersten Versuche dieser Reihe gezeigt hatte. Es stieg in

den folgenden 19½ Stunden noch mehr und erreichte in den letzten 21⅓ Stunden eine Grösse, wie sie ganz gesunde Frösche häufig darbieten.

Die in allen fünf Versuchen vorgenommene Knallgasverpuffung lieferte in dem günstigsten Falle Unterschiede der Normalvolumina, die so klein blieben, dass man nicht entscheiden konnte, ob sie nur von Beobachtungsfehlern herrührten oder nicht.

Stellen wir wiederum die unter Voraussetzung der Unveränderlichkeit des Stickstoffes berechneten und die gefundenen Unterschiede der Normalvolumina am Anfange und am Ende eines jeden Versuches zusammen, so erhalten wir:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Unterschied des Normalvolumens am Ende des Versuchs von dem am Anfange in C.-Ctm.:		
			Berechnet.	Gefunden.	Unterschied beider Werthe.
202	Gesund.	5⅔	+ 5,93	— 1,72	— 7,65
203	desgl.	5¼	+ 4,61	— 0,51	— 5,12
204	Vergiftet.	5⅚	+ 4,84	— 1,37	— 6,21
205	Todt.	19½	+ 2,42	+ 0,17	— 1,95
206	desgl.	21½	— 0,79	— 1,36	+ 0,57

Wir sehen wiederum, dass die geringe Aufnahme von Sauerstoff von Werthen begleitet war, die auf einen Eintritt von Stickstoff in das Blut, wenigstens vermuthungsweise schliessen lassen.

Sechsunddreissigste Versuchsreihe.

Körpergewicht des Frosches . . . . = 25,11 Grm.
Rauminhalt desselben . . . . = 24,00 C.-Ctm
Eigenschwere . . . . = 1,05 Grm.
Zu Gebote stehende Luftmenge des Behälters . = 277,07 C.-Ctm.

Der lebhafte vor Kurzem eingefangene Frosch wurde zuerst 6½ Stunden und am folgenden Tage 6¼ Stunden in gesundem Zustande auf seinen Gaswechsel untersucht. Ich spritzte ihm 40 Tropfen der $\frac{1}{32}$ Atropinlösung am dritten Tage unter die Rückenhaut, brachte ihn unmittelbar darauf in den Behälter und liess ihn hier 5½ Stunden verweilen. Das Thier bewegte sich nicht mehr und erschien wie todt wenige Minuten nach dem Einsetzen. Herausgenommen machte es keine Willkürbewegung irgend einer Art, war aber für Reflexbewegungen äusserst empfänglich. Die leise Berührung einer Hinterzehe führte zu lebhaften wiederholten Bewegungen der Vorderbeine oder dieser und der Hinterbeine und selbst des Rumpfes. Die Eigenthümlichkeit erhielt sich, so lange das Thier in der Luft blieb. Sie

waren hingegen verschwunden, nachdem ich es für nur kurze Zeit unter Wasser versenkt hatte, um seinen Rauminhalt zu bestimmen. Ein Unfall an einer Schraube des Behälters hinderte es, die Versuche an dem todten Thiere fortzusetzen.

Man hatte zunächst:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Auf 0° C. zurückgeführter Barometerstand in Millim.	Wärme in Celsiusgraden: am Anfange.	Wärme in Celsiusgraden: am Ende.	Endunterschied der Quecksilberhöhe in der Druckröhre in Millim.
207	Gesund.	6 1/2	719,19	20°,2	22°,1	— 0.5
208	desgl.	6 1/4	719,91	19°,9	19°,7	5,0
209	Vergiftet.	5 1/2	721,94	18°,2	18°,6	0

Die Analysen lieferten:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Volumenprocente: Kohlensäure.	Volumenprocente: Sauerstoff.	Volumenproc. des verzehrten Sauerstoffes.	Volumenproc. des Sauerstoffes, die der Kohlensäure = 1.
207	Gesund.	6 1/2	5,89	14,17	6,79	1,16
208	desgl.	6 1/4	4,78	16,40	4,56	0,95
209	Vergiftet.	5 1/2	5,43	18,08	2,88	0,53

Man findet daher als Endberechnung:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Normalvolumen der Behälterluft in C.-Ctm.: am Anfange.	Normalvolumen der Behälterluft in C.-Ctm.: am Ende.	Auf ein Kilogrm. Körpergewicht und 1 Stunde kommende Menge in Milligrm.: Ausgeschiedene Kohlensäure.	Auf ein Kilogrm. Körpergewicht und 1 Stunde kommende Menge in Milligrm.: Verzehrter Sauerstoff.	Gewicht des aufgenommenen Sauerstoffes, das der Kohlensäure = 1.
207	Gesund.	6 1/2	238,17	236,07	168,71	144,51	0,86
208	desgl.	6 1/4	238,75	237,30	143,12	101,54	0,71
209	Vergiftet.	5 1/2	241,45	240,97	187,63	72,63	0,39

Die tief betäubende Wirkung des Atropins, die noch eine erhöhte Reflexempfänglichkeit zum Vorschein brachte, hatte die Ausscheidung der Kohlensäure etwas vergrössert, dagegen wiederum die Aufnahme des Sauerstoffes absolut und verhältnissmässig bedeutend, absolut auf die Hälfte bis ungefähr zwei Drittheile und verhältnissmässig auf die Hälfte herabgesetzt. Die Knallgasverpuffung gab etwas mehr, als das früher seiner Kohlensäure beraubte und wiederum feucht gemachte Normalvolumen.

Stellen wir endlich die Grössen der Behälterluft wie sie bei Unveränderlichkeit des Stickstoffes am Ende des Versuches gewesen sein sollten, mit den gefundenen zusammen, so haben wir:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Unterschied des Normalvolumens am Ende des Versuches von dem am Anfange in C.-Ctm.:		
			Berechnet.	Gefunden.	Unterschied beider Werthe.
207	Gesund.	$6^1/_2$	— 2,41	— 2,10	+ 0,31
208	desgl.	$6^1/_4$	+ 0,52	— 1,45	— 1,97
209	Vergiftet.	$5^1/_2$	+ 4,16	— 0,48	— 4,63

Wir sehen wiederum, dass ein sehr grosser Unterschied zwischen dem gefundenen und dem berechneten Endvolumen in No. 209 zum Vorschein kam, dass man also vermuthen darf, es sei eine gleichzeitige Aufnahme von Stickstoff mit der geringen Einsaugung von Sauerstoff nach der Vergiftung verbunden gewesen.

Siebenunddreissigste Versuchsreihe.

Körpergewicht des Frosches . . . . = 37,99 Grm.
Rauminhalt desselben . . . . = 36,00 C.-Ctm.
Eigenschwere desselben . . . . = 1,05 Grm.
Der Athmung zu Gebote stehende Behälterluft = 265,07 C.-Ctm.

Nachdem der ziemlich grosse, frisch eingefangene Frosch den ersten Tag 5 und den zweiten $6^1/_2$ Stunden auf seinen Gaswechsel in gesundem Zustande geprüft worden, spritzte ich ihm 40 Tropfen der $^1/_{32}$ Atropinlösung unter die Rückenhaut und setzte ihn unmittelbar darauf für $6^1/_2$ Stunden in den Behälter. Da sich das Thier in der ersten Zeit zu wiederholten Malen aufstellte und überhaupt unruhig war, so trat ein Theil der Flüssigkeit wiederum heraus. Der Frosch lag später ruhig, wie betäubt, da, fing aber hernach mit der Kehle zu athmen an und wurde zuletzt fast gänzlich erholt aus dem Behälter genommen. Ich spritzte ihm wiederum 40 Tropfen der $^1/_{32}$ Atropinlösung unter die Haut des rechten Schenkels und setzte ihn unmittelbar darauf in den Behälter für 6 Stunden ein. Er stellte sich zuerst eine Reihe von Malen auf seine Hinterbeine und machte dabei auf- und niedergehende Bewegungen, sank aber bald zusammen. Die Augen, die im Anfange frei waren, zeigten nach Kurzem eine erweiterte Pupille. Die Lidspalte blieb später fast vollständig geschlossen. Herausgenommen, stockte der Blutlauf in den Haargefässen der Schwimmhaut. Die Muskeln beantworten selbst die stärk-

sten Schläge des Magnetelektromotors nicht mehr. Das todte Thier wurde dann unmittelbar darauf für $18^3/_4$ und nachher für $23^1/_2$ Stunden in den Behälter gesetzt. Er roch zuletzt in hohem Grade faulig.

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Auf 0° C. zurückgeführter Barometerstand in Millim.	Wärme in Celsiusgraden:		Endunterschied der Quecksilberhöhe in der Druckröhre in Millim.
				am Anfange.	am Ende.	
210	Gesund.	5	716,27	21°,2	21°,9	14
211	desgl.	$6^1/_2$	721,25	20°,3	22°,1	8
212	Vergiftet und sich erholend.	$6^1/_2$	719,92	19°,6	20°,8	3
213	Vergiftet.	6	717,29	20°,1	21°,2	— 2
214	Todt.	$18^3/_4$	717,29 und 716,79	21°,8	20°,8	— 4
215	desgl.	$23^1/_2$	716,79 und 716,57	20°,9	22°,8	— 16,5

Die eudiometrischen Analysen gaben:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Volumenprocente:		Volumenproc. des verzehrten Sauerstoffes.	Volumenproc. des aufgenommenen Sauerstoffes, die der Kohlensäure = 1.
			Kohlensäure.	Sauerstoff.		
210	Gesund.	5	4,70	13,67	7,31	1,56
211	desgl.	$6^1/_2$	8,39	11,70	9,20	1,10
212	Vergiftet und sich erholend.	$6^1/_2$	4,70	11,29	9,67	2,06
213	Vergiftet.	6	5,45	17,79	3,17	0,58
214	Todt.	$18^3/_4$	10,03	9,36	11,60	1,16
215	desgl.	$23^1/_2$	23,81	1,93	19,03	0,80

Hiernach berechnet sich:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Normalvolumen der Behälterluft in C.-Ctm.:		Auf ein Kilogrm. Körpergewicht und 1 Stunde kommende Menge in Milligrm.:		Gewicht des aufgenommenen Sauerstoffes, das der Kohlensäure = 1.
			am Anfange.	am Ende.	Ausgeschiedene Kohlensäure.	Verzehrter Sauerstoff.	
210	Gesund.	5	225,74	220,42	110,62	129,57	1,17
211	desgl.	$6^1/_2$	228,34	223,70	153,64	125,79	0,82
212	Vergiftet u. sich erholend.	$6^1/_2$	228,76	224,94	84,79	130,82	1,54
213	Vergiftet.	6	227,35	226,71	107,35	46,00	0,43
214	Todt.	$18^3/_4$	225,41	227,69	57,23	47,00	0.83
215	desgl.	$23^1/_2$	226,28	229,34	121,13	68,98	0,57

Wir sehen hieraus, dass die schwache Vergiftung, von der sich der Frosch nach Kurzem erholte, von einer Abnahme der Ausscheidung der Kohlensäure, dagegen von keiner wesentlichen Aenderung der Menge des verzehrten Sauerstoffes begleitet war. Die tödtliche

rgiftung hingegen gab etwas mehr Kohlensäure und eine bedeu-
ıde, absolute und verhältnissmässige Verringerung des aufgenom-
nen Sauerstoffes. Die Kohlensäureausscheidung sank in den folgen-
n 18¾ Stunden, während fast genau die gleiche Sauerstoffmenge
ıgesogen wurde. Jenes war also die Ursache, weshalb sich das
uerstoffverhältniss von Neuem hob. Die letzten 23½ Stunden
chneten sich dadurch aus, dass der stark in Fäulniss übergehende
osch die Behälterluft mit viel Kohlensäure schwängerte und fast
en Sauerstoff aufzehrte. Die absoluten Mengen der ausgeschie-
nen Kohlensäure und des verzehrten Sauerstoffes waren grösser,
früher, das Sauerstoffverhältniss hingegen kleiner.

Die Knallgasverpuffungen nach der Entfernung der Kohlensäure
ırten zu keiner Abnahme des Luftvolumens.

Die Berechnung der Normalvolumina der Endluft unter Voraus-
zung der Unveränderlichkeit des Stickstoffes gaben:

Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Unterschied des Normalvolumens am Anfange und am Ende des Versuches in C.-Ctm.:		
			Berechnet.	Gefunden.	Abweichung.
10	Gesund.	5	— 5,87	— 5,32	+ 0,55
11	desgl.	6½	— 1,85	— 4,64	— 2,79
12	Vergiftet u. erholt.	6½	— 11,37	— 3,82	+ 7,55
13	Vergiftet und todt.	6	+ 5,18	— 0,64	— 5,82
14	Todt.	18¾	— 3,54	+ 2,28	+ 5,82
15	desgl.	23½	+ 10,85	+ 3,06	— 7,79

Die schwache bald unwirksam gewordene Vergiftung scheint
t einer Ausscheidung, die wirksame tödtliche mit einer Aufnahme
n Stickstoff verbunden gewesen zu sein.

b) Atropin und Muscarin.

Achtunddreissigste Versuchsreihe.

Körpergewicht des Frosches . . . . = 42,48 Grm.
Rauminhalt desselben . . . . = 40,50 C.-Ctm.
Eigenschwere . . . . = 1,05 Grm.
Zu Gebote stehende Behälterluft . . . . . . = 260,57 C.-Ctm.

Der gesunde Frosch wurde zuerst auf seinen Gaswechsel 6 und
ı folgenden Tage 7 Stunden lang geprüft. Ich spritzte dann am
itten Tage 40 Tropfen der 1/32 Atropinlösung unter die Haut des
ıken und 40 Tropfen der in der sechsten Abtheilung erwähnten

1/200 Lösung von salzsaurem Muscarin unmittelbar darauf unter die Haut des rechten Oberschenkels ein. Der Frosch kam dann in den Behälter 8 Minuten nach der ersten Einspritzung und blieb darin 6 Stunden. Er war im Anfange unruhig, hatte eine sehr erweiterte Pupille, beruhigte sich aber nach wenigen Minuten und schien die übrige Zeit, wie todt, mit fast ganz geschlossener Augenlidspalte da zu liegen. Hatte man ihn aus dem Behälter genommen, so zeigte sich die Pupille nicht mehr so stark erweitert, als früher. Ein lebhafter Blutlauf durchsetzte die Gefässe der Schwimmhaut. Dabei waren die grösseren Stämme auffallend roth. Das Hüftgeflecht beantwortete nur schwach die Erregung durch den Strom zweier grosser mit Kochsalz-Alaunlösung geladener Zink-Kohleelemente, die Masse des Wadenmuskels dagegen etwas stärker. Hatte das Thier 17 1/3 Stunden in dem Behälter abermals verweilt, so stockte der Blutlauf in den nicht so stark gefüllten Gefässen der Schwimmhaut. Die Pupille erschien klein. Das Hüftgeflecht und die Muskeln der Hinterbeine waren gegen die stärksten Schläge des Magnetelektromotors unempfindlich. Das todte Thier wurde noch auf seinen Gaswechsel 23 Stunden lang untersucht.

Man hatte unmittelbar:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Auf 0° C zurückgeführter Barometerstand in Millim.	Wärme in Celsiusgraden:		Endunterschied der Quecksilberhöhe in der Druckröhre in Millim.
				am Anfange.	am Ende.	
216	Gesund.	6	716,57	22°,8	22°,4	29
217	desgl.	7	717,54	19°,4	19°,3	10
218	Vergiftet.	6	719,52	19°,2	20°,2	— 4
219	Todt.	17 1/3	719,52 und 718,39	20°,9	19°,9	— 7
220	desgl.	23	718,39 und 714,96	19°,9	20°,6	— 1

Die Eudiometerbestimmungen gaben:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Volumenprocente:		Volumen des verzehrten Sauerstoffes.	Volumen des aufgenommenen Sauerstoffes, das der Kohlensäure = 1.
			Kohlensäure.	Sauerstoff.		
216	Gesund.	6	3,90	7,06	13,90	3,46
217	desgl.	7	8,74	9,94	11,02	1,26
218	Vergiftet.	6	6,96	16,20	4,76	0,68
219	Todt.	17 1/3	10,06	13,42	7,54	0,75
220	desgl.	23	7,25	13,87	7,09	0,98

Die Berechnung liefert daher:

Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Normalvolumen der Behälterluft in C.-Ctm.:		Auf ein Kilogramm und 1 Stunde kommende Menge in Milligrm.:		Gewicht des aufgenommenen Sauerstoffes, das der Kohlensäure = 1.
		am Anfange.	am Ende.	Ausgeschiedene Kohlensäure.	Verzehrter Sauerstoff.	
Gesund.	6	220,23	211,49	57,34	94,20	1,61
desgl.	7	224,34	221,24	128,78	101,39	0,79
Vergiftet.	6	225,19	225,37	121,88	60,08	0,49
Todt.	17⅓	223,31	226,29	61,23	31,98	0,52
desgl.	23	224,02	223,03	32,77	23,49	0,72

Der gesunde Frosch hatte verhältnissmässig sehr viel Sauerstoff ;enommen. Er gab mehr als das Doppelte der Kohlensäure am enden Tage, nahm absolut noch mehr, relativ dagegen weniger erstoff auf. Die gleichzeitige Einwirkung des Atropins und des carins setzte dessenungeachtet die Sauerstoffaufsaugung bedeu- l herab, während die Menge der ausgehauchten Kohlensäure die che blieb. Diese Veränderung kam zu Stande, während das z noch einen lebhaften Kreislauf in der Schwimmhaut unterhielt. Gaswechsel sank später immer mehr. Obgleich sich dabei das ıältniss des aufgenommenen Sauerstoffes zur ausgeschiedenen lensäure allmählich hob, so hatte es doch noch nicht die Nor- grösse nach beinahe 46 Stunden nach der Vergiftung erreicht.

Die Knallgasverpuffungen zeigten die Anwesenheit von Kohlen- d, Kohlenwasserstoff oder Wasserstoff nicht an.

Die Berechnung der Aenderung des Luftvolumens des Behälters ır der Annahme der Unveränderlichkeit des Stickstoffes gaben:

Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Unterschied des Normalvolumens am Anfange und am Ende des Versuchs in C.-Ctm.:		
		Berechnet.	Gefunden.	Abweichung.
Gesund.	6	— 22,02	— 8,74	+ 13,28
desgl.	7	— 5,12	— 3,10	+ 2,02
Vergiftet.	6	+ 4,95	+ 0,18	— 4,71
Todt.	17⅓	+ 5,62	+ 2,98	— 2,64
desgl.	23	+ 0,36	— 0,99	— 1,35

Die positiven Unterschiede, welche der gesunde Frosch geliefert die bei grosser Sauerstoffaufnahme häufig vorkommen, schlugen :zlich in negative um, so wie das Atropin und das Muscarin ge- kt hatten. Waren diese auch im Ganzen kleiner, als in den ḃeren Versuchen, so stimmten sie doch mit diesen insofern über-

ein, als sie im Laufe der nach der Vergiftung verflossenen Zeit abnahmen.

Neununddreissigste Versuchsreihe.

Körpergewicht des Frosches . . . . = 45,35 Grm.
Rauminhalt desselben . . . . = 42,00 C.-Ctm.
Eigenschwere . . . . = 1,08 Grm.
Dem Gaswechsel zu Gebote stehender Luftraum = 259,07 C.-Ctm.

Das grosse Thier wurde zuerst 5²/₃ und am folgenden Tage 5¹/₂ Stunden auf seinen Gaswechsel im gesunden Zustande untersucht. Ich spritzte hierauf 30 Tropfen der ¹/₃₂ Atropinlösung unter die Haut des linken und 30 Tropfen der ¹/₂₀₀ Muscarinlösung unter die des rechten Oberschenkels am dritten Tage ein und setzte dann sogleich den Frosch für 5¹/₃ Stunden in den Behälter. Er richtete sich noch einmal in die Höhe, blieb dann unbeweglich, zeigte nach dem Herausnehmen keinen Blutlauf in der Schwimmhaut mehr und zog sich nur noch schwach zusammen, wenn die starken Schläge des Ruhmkorffs durch die Muskelmasse gingen. Das Thier wurde hierauf noch für 18 und dann noch einmal für 23 Stunden eingesetzt.

Man hatte:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Auf 0° C. zurückgeführter Barometerstand in Millim.	Wärme in Celsiusgraden:		Endunterschied der Quecksilberhöhe in der Druckröhre in Millim.
				am Anfange.	am Ende.	
221	Gesund.	5²/₃	714,96	20°,7	22°,6	6
222	desgl.	5¹/₂	717,32	21°,7	23°,3	8
223	Vergiftet.	5¹/₃	719,67	20°,5	20°,8	3
224	Todt.	18	719,67 und 716,87	20°,9	20°,9	— 4
225	desgl.	23	716,87 und 722,2	20°,8	21°,3	— 2

Die eudiometrischen Analysen gaben:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Volumenprocente:		Volumenproc. des verzehrten Sauerstoffes.	Volumen des aufgenommenen Sauerstoffes, das der Kohlensäure = 1.
			Kohlensäure.	Sauerstoff.		
221	Gesund.	5²/₃	5,14	15,98	4,98	0,97
222	desgl.	5¹/₂	10,39	9,60	11,36	1,09
223	Vergiftet.	5¹/₃	7,50	19,19	1,77	0,24
224	Todt.	18	3,11	14,10	6,86	2,20
225	desgl.	23	3,61	13,97	6,96	1,94

Es berechnet sich hiernach:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Normalvolumen der Behälterluft in C.-Ctm.:		Auf ein Kilogramm und 1 Stunde kommende Menge in Milligrm.:		Gewicht des aufgenommenen Sauerstoffes, das der Kohlensäure = 1.
			am Anfange.	am Ende.	Ausgeschiedener Kohlensäure.	Verzehrter Sauerstoff.	
221	Gesund.	5²/₃	220,38	216,79	85,87	64,37	0,75
222	desgl.	5¹/₂	220,37	216,07	178,24	146,14	0,82
223	Vergiftet.	5¹/₃	222,52	221,23	135,78	24,77	0,18
224	Todt.	18	222,08	222,45	16,76	26,73	1,60
225	desgl.	23	221,29	223,05	15,29	20,90	1,38

Der Frosch, der eher zu kleine, als zu grosse Verhältnissmengen von Sauerstoff schon im gesunden Zustande verzehrte, nahm sogleich eine sehr geringe verhältnissmässige Menge unmittelbar nach der Vergiftung auf. Die ausgeschiedene Kohlensäure dagegen lag in der Mitte zwischen den beiden Werthen, welche das gesunde Thier an den zwei Versuchstagen gegeben hatte. Als später der Gaswechsel des todten Frosches beträchtlich gesunken war, litt hierbei die ausgeschiedene Kohlensäure mehr, als der verzehrte Sauerstoff. Das Sauerstoffverhältniss stieg daher bedeutend.

Stellen wir die unter Voraussetzung der Unveränderlichkeit des Stickstoffes berechneten und die gefundenen Aenderungen des Luftvolumens des Behälters am Ende des Versuchs zusammen, so haben wir:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Unterschied des Normalvolumens am Anfange und am Ende des Versuchs in C.-Ctm.:		
			Berechnet.	Gefunden.	Abweichung.
221	Gesund.	5²/₃	+ 0,35	— 3,59	— 3,94
222	desgl.	5¹/₂	— 2,13	— 4,30	— 2,17
223	Vergiftet.	5¹/₃	+ 12,75	— 1,29	— 14,04
224	Todt.	18	— 8,32	+ 0,37	+ 8,69
225	desgl.	23	— 7,41	+ 1,76	+ 9,17

Die Vergiftung lieferte zuerst wiederum Zahlen, die eine Stickstoffaufnahme andeuten. Eine Ausscheidung von Stickstoff scheint in dem später faulenden Thiere stattgefunden zu haben.

Vierzigste Versuchsreihe.

Körpergewicht des Frosches . . . . = 40,74 Grm.
Rauminhalt desselben . . . . = 38,00 C.-Ctm.
Eigenschwere . . . . = 1,07 Grm.
Dem Gaswechsel zu Gebote stehende Behälterluft = 263,07 C.-Ctm.

Diese Versuchsreihe hatte zum Zweck zu prüfen, ob die nachträgliche Einverleibung des Muscarins die in den ersten Stunden

der Atropinvergiftung erzeugten Erscheinungen des Gaswechsels der Hauptsache nach ändert. Ich wählte ein grosses Thier, um es nur kürzere Zeit in dem geschlossenen Behälter verweilen lassen zu können. Der Gaswechsel des gesunden Frosches wurde zuerst nach dreistündigem Aufenthalte in dem geschlossenen Raume geprüft. Ich spritzte dann 30 Tropfen der $^1/_{32}$ Atropinlösung unter die Haut des linken Oberschenkels und setzte das Thier unmittelbar darauf für 3 Stunden in den Behälter ein. Es verhielt sich ruhig, sprang bei dem zu der Ueberfüllung des Gases nöthigen Eingiessen des Quecksilbers in die Höhe, blieb aber nach dem Herausnehmen auf dem Rücken liegen, ohne einen Versuch zu machen, sich umzudrehen. Es zog später die Beine von selbst an, konnte aber nicht springen und sogar nicht kriechen. Druck auf die Zehen führte zu keiner Reflexbewegung. Ich spritzte hierauf 30 Tropfen der $^1/_{200}$ Muscarinlösung unter die Haut des rechten Oberschenkels und liess wiederum den Frosch 3 Stunden in dem Behälter. Der Blutlauf stockte in den eher schwach, als übermässig gefüllten Gefässen der Schwimmhaut. Das Herz schlug nicht mehr und war auch nicht mechanisch reizbar. Die starken Schläge des Magnetelektromotors erzeugten keine Zusammenziehungen, wenn sie durch das Hüftgeflecht, noch ziemlich kräftige Verkürzungen dagegen, wenn sie durch den Wadenmuskel selbst geleitet wurden.

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Auf 0° C. zurückgeführter Barometerstand in Millim.	Wärme in Celsiusgraden:		Endunterschied der Quecksilberhöhe in der Druckröhre in Millim.
				am Anfange.	am Ende.	
226	Gesund.	3	719,49	21°,4	22°,1	1
227	Mit Atropin vergiftet.	3	717,77	19°,7	20°,3	1
228	Nachträglich Muscarin eingespritzt.	3	717,77	20°,7	21°,1	— 1

Die Analyse gab:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Volumenprocente:		Volumenproc. des verzehrten Sauerstoffes.	Volumen des Sauerstoffes, das der Kohlensäure = 1.
			Kohlensäure.	Sauerstoff.		
226	Gesund.	3	6,47	13,99	6,97	1,08
227	Mit Atropin vergiftet.	3	1,46	19,59	1,37	0,94
228	Nachträglich Muscarin eingespritzt.	3	2,11	21,76	— 0,80	—

Man erhält daher:

Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Normalvolumen der Behälterluft in C.-Ctm.: am Anfange.	Normalvolumen der Behälterluft in C.-Ctm.: am Ende.	Auf ein Kilogramm und 1 Stunde kommende Menge in Milligrm.: Ausgeschiedene Kohlensäure.	Auf ein Kilogramm und 1 Stunde kommende Menge in Milligrm.: Verzehrter Sauerstoff.	Gewicht des verzehrten Sauerstoffes, das der Kohlensäure = 1.
Gesund.	3	224,58	223,76	234,58	185,52	0,79
Mit Atropin vergiftet.	3	226,23	225,24	53,28	38,60	0,72
Nachträglich Muscarin eingespritzt.	3	225,11	224,98	76,92	— 19,63	—

Die No. 228 entsprechende Analyse gibt keine Aufsaugung, ıdern eine Ausscheidung von Sauerstoff. So eigenthümlich dieses ıcheinen mag, so muss ich doch bemerken, dass die Sauerstoffstimmung, soweit mir bekannt geworden, vorwurfsfrei war. Dieses rausgesetzt, sehen wir, dass die Atropinvergiftung die Kohlensäurescheidung und die absolute und verhältnissmässige Sauerstoffaufhme herabsetzte. Die nachfolgende Muscarinwirkung verkleinerte n Austritt der Kohlensäure noch mehr und scheint eine Sauerstoffshauchung also einen Durchgang der positiven Sauerstoffaufnahme rch den Nullpunkt in eine negative herbeigeführt zu haben.

Die Knallgasverpuffung führte zu keinen Anzeigen anderer Gase.

Die Zusammenstellung des unter Voraussetzung der Unveränrlichkeit des Stickstoffes berechneten Unterschiedes des End- und fangsvolumens von dem gefundenen gibt:

Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Unterschied des Normalvolumens der Behälterluft am Anfange und am Ende in C.-Ctm.: Berechnet.	Gefunden.	Abweichung.
26	Gesund.	3	— 1,13	— 1,12	+ 0,01
27	Mit Atropin vergiftet.	3	+ 0,20	— 0,99	— 1,19
28.	Nachträglich Muscarin eingespritzt.	3	+ 6,55	— 0,13	— 6,68

Es war also, wie es scheint, wiederum Stickstoff nach der Vertung aufgenommen worden.

Einundvierzigste Versuchsreihe.

Körpergewicht . . . . = 31,98 Grm.
Rauminhalt desselben . . . . = 29,00 C.-Ctm.
Eigenschwere . . . . = 1,10 Grm.
Zu Gebote stehende Athmungsluft . . . . . = 272,07 C.-Ctm.

Der Gaswechsel des mittelgrossen, frisch eingefangenen, geıden Frosches wurde zuerst $2\frac{1}{2}$ Stunden lang geprüft. Ich spritzte

sogleich darauf 30 Tropfen der $^{1}/_{32}$ Atropinlösung unter die Haut des linken Oberschenkels und setzte das Thier für $2^{1}/_{2}$ Stunden von Neuem ein. Es richtete sich im Anfange einmal in die Höhe, blieb aber die übrige Zeit vollkommen ruhig. Als ich Quecksilber zum Uebertreiben des Gases in das Eudiometer goss, stellte sich der Frosch auf die Beine. Seine Haut entleerte eine bedeutende Menge einer schleimigen Flüssigkeit. Das herausgenommene Thier konnte noch in kurzem Satze springen. Seine Pupille war stark erweitert. Ich spritzte dann 30 Tropfen der $^{1}/_{200}$ Muscarinlösung unter die rechte Schenkelhaut und setzte das Thier für $2^{3}/_{4}$ Stunden ein. Es regte sich nicht mehr bei dem Eingiessen des Quecksilbers. Herausgenommen schien es todt zu sein und beantwortete weder die Berührung der Hornhaut, noch den Druck der Zehen mit Reflexbewegungen. Die Pupille war nicht mehr so weit als früher. Ein ziemlich lebhafter Kreislauf zeigte sich in den Gefässen der Schwimmhaut. Leitete man den Strom zweier grosser mit Kochsalz und Alaunlösung geladener Zink- und Kohlenelemente durch den vorderen Theil des verlängerten Markes, so wurde das untere Augenlid emporgehoben, der Augapfel schien sich ebenfalls zu bewegen. Das Rückenmark und das Hüftgeflecht führten zu keinen Verkürzungen der Hinterbeine, wenn man selbst die stärksten Schläge des Magnetelektromotors hindurchleitete. Die Muskeln des Ober- und des Unterschenkels waren selbst für Ströme der beiden genannten Elemente noch ziemlich empfänglich.

Man hatte zunächst:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Auf 0° C. zurückgeführter Barometerstand in Millim.	Wärme in Celsiusgraden:		Endunterschied der Quecksilberhöhe in der Druckröhre in Millim.
				am Anfange.	am Ende.	
229	Gesund.	$2^{1}/_{2}$	720,85	20°,2	20°,3	5
230	Mit Atropin vergiftet.	$2^{1}/_{2}$	721,77	19°,8	21°,3	$6^{1}/_{2}$
231	Muscarin hinzugefügt.	$2^{3}/_{4}$	721,77	22°,0	—	—

Die Gasanalysen zeigten:

Versuchs-Nummer.	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Volumenprocente:		Volumenproc. des verzehrten Sauerstoffes.	Volumen des fehlenden Sauerstoffes, das der Kohlensäure = 1.
			Kohlensäure.	Sauerstoff.		
229	Gesund.	$2^{1}/_{2}$	3,73	16,14	4,82	1,29
230	Mit Atropin vergiftet.	$2^{1}/_{2}$	1,90	17,28	3,68	1,94
231	Muscarin hinzugefügt.	$2^{3}/_{4}$	1,97	17,12	3,84	1,94

Es findet sich daher:

	Zustand.	Dauer des Aufenthaltes im Behälter in Stunden.	Normalvolument der Behälterluft in C.-Ctm.:		Auf ein Kilogramm und 1 Stunde kommende Menge in Milligrm.:		Gewicht des verzehrten Sauerstoffes, das der Kohlensäure = 1.
			am Anfange.	am Ende.	Ausgeschiedene Kohlensäure.	Verzehrter Sauerstoff.	
9	Gesund.	$2^1/_2$	234,42	231,47	213,57	213,45	1,00
0	Mit Atropin vergiftet.	$2^1/_2$	237,19	232,44	109,40	129,43	1,19
1	Muscarin hinzugefügt.	$2^3/_4$	233,56	233,30	103,50	146,77	1,42

Die Vergiftung mit Atropin setzte die absoluten Mengen der ausgeschiedenen Kohlensäure und des verzehrten Sauerstoffes auf etwas mehr als die Hälfte herab, erhöhte hingegen das Sauerstoffverhältniss. Die spätere Einwirkung des Muscarins änderte nichts wesentliches an diesen Beziehungen.

Ergebnisse.

1. Die schwache Vergiftung mit einer sehr verdünnten Atropinlösung liess die Menge der ausgeschiedenen Kohlensäure eher sinken, als steigen. Es kam auf der Stufe der erhöhten Reflexempfänglichkeit vor, dass mehr Sauerstoff, als früher, eingesogen wurde.

2. Hatte der Frosch grössere Gaben der verdünnten Atropinlösung erhalten, so wuchs die Kohlensäureausscheidung mehr oder minder. Der verzehrte Sauerstoff hingegen nahm absolut und relativ ab. Erholte sich das Thier, so lieferte es geringere Kohlensäuremengen, während das Sauerstoffverhältniss zunahm.

3. Die nachdrücklichere, durch die stärkere Atropinlösung erzeugte Vergiftung vergrösserte meist die Menge der ausgehauchten Kohlensäure und liess sie nur ausnahmsweise unverändert. Es zeigte sich als beständige Erscheinung, dass sich die Sauerstoffaufnahme absolut und relativ verkleinerte. Die Erholung führte wiederum zu einer Erhöhung derselben.

4. Ein in Folge einer früheren Vergiftung noch nach fünf Tagen kranker Frosch zeichnete sich dadurch aus, dass er sehr wenig Sauerstoff verzehrte. Die Menge des fehlenden Gases war so gering, dass sie noch innerhalb der möglichen Grenzen der Beobachtungsfehler lag. Wurde hierauf das Thier mit der stärkeren Atropinlösung von Neuem vergiftet und in Folge dessen unruhig, so stiegen jetzt die Mengen der ausgeschiedenen Kohlensäure ziemlich bedeutend, die des aufgenommenen Sauerstoffes aber in auffallendem Grade. Das Sauerstoffverhältniss blieb immer noch gering. Es nahm wiederum allmählich in den folgenden 41 Stunden zu (No. 202 bis 206).

5. Der Vergleich des gefundenen Normalvolumens der Behälterluft mit demjenigen, das sich durch Rechnung unter der Voraussetzung der Unveränderlichkeit des Stickstoffes ergab, deutete an, dass Stickstoff aufgenommen wurde, wenn die Atropinvergiftung die Sauerstoffeinsaugung beträchtlich herabgesetzt hatte.

6. Untersucht man den Gaswechsel eines durch Atropin zu Grunde gegangenen Frosches längere Zeit nach dem Tode, so findet man gewöhnlich, dass das Sauerstoffverhältniss allmählich steigt und die Aufnahme von Stickstoff sinkt oder in eine Ausscheidung übergeht.

7. Sehr schwache Atropinvergiftungen, nach denen sich das Thier in kurzer Zeit erholt, scheinen bisweilen Stickstoff austreten zu lassen.

8. Die gleichzeitige Einverleibung von Atropin und Muscarin bewirkte, dass das Sauerstoffverhältniss bedeutend sank, wenn selbst noch der Herzschlag einen lebhaften Blutlauf unterhielt. Dieses zeigte sich auch an Fröschen, die viel Sauerstoff in gesundem Zustande verzehrt hatten. Lieferte das Thier einen Stickstoffüberschuss, so machte dieses plötzlich einer Stickstoffaufnahme Platz (No. 216 bis 220). Sie nahm wiederum in der Folge allmählich ab.

9. Liess ich zuerst die durch die Atropinvergiftung erzeugten Wirkungen so weit anwachsen, dass der Frosch nicht springen und selbst nicht mehr kriechen konnte, und führte dann die Muscarinlösung ein, so ging die Kohlensäureausscheidung, die schon das Atropin verkleinert hatte, noch mehr hinab. Die frühere geringe Sauerstoffaufnahme schien in eine schwache Ausscheidung umzuschlagen. Hatte hingegen das Atropin eine erhöhte Reizempfänglichkeit neben der Betäubung erzeugt, so dass die Verhältnissmenge des Sauerstoffes stieg, die absolute Grösse dagegen sowohl von ihm, als von der Kohlensäure sank, so änderte das später einverleibte Muscarin diese Erscheinungen nicht.

10. Die Gegenwirkung von Muscarin und Atropin, die man an dem Herzschlage der Frösche und der Säugethiere und der Speichelabsonderung der Letzteren bemerkt, wiederholt sich nicht für den Gaswechsel der Frösche.

V.

ittheilungen aus dem Institute für allgemeine Pathologie und Pharmakologie an der Universität zu Klausenburg.

Von

Prof. Andreas Högyes.

A.

eiträge zur physiologischen Wirkung der Bestandtheile des Capsicum annuum (Spanischer Pfeffer).

Die chemischen Kenntnisse des wirkenden Bestandtheiles des apsicum annuum (gem. spanischer Pfeffer) sind noch immer angelhaft. — Die mit dessen Herstellung beschäftigten Chemiker ımen auf sehr verschiedene Resultate. Die durch die einzelnen ıtersucher hergestellten Stoffe weichen in ihren Eigenschaften von ıander ab. Das Capsicin Bucholz's[1]), Braconnot's[2]), Lanerer's[3]) sind mehr weniger unreine, weichharzartige Alkohol- und ıtherextracte. Witting's[4]) Capsicin ist angeblich alkalischer Natur ıd erzeugt mit Salpetersäure, Schwefelsäure krystallinische Salze. elletár[5]) und Dragendorff[6]) halten den wirkenden Stoff für ı flüchtiges Alkaloid, dessen krystallinisches salzsaures Salz letzrer Chemiker auch herstellte. Durch Bucheim und Eberbach ırde ein dicht-ölartiger, scharfer Stoff hergestellt, welchen sie Capcol nannten. Neuerlich erhielt Tresch[7]) den wirkenden Stoff ıs Capsicum ebenfalls in Krystallen. Zuletzt beschäftigten sich mit

1) Ist citirt in Monographia generis Capsici. Auctore A. Fingerhut. Cum ɔulis X coloratis. Düsseldorf MDCCCXXXII.

2) Annal. de chim. et de Phys. 2 T. VI. p. I. Buchner Rep. XXVI. Bd. 7. Seite.

3) Vierteljahrschrift für prakt. Pharmacie. III. Bd. 34 S.

4) Rep. für Pharmacie XIII. Bd. 366 S.

5) Vierteljahrschrift für pr. Pharmacie. 17. Bd. 360 S.

6) Die ger. chemische Ermittelung von Giften. St. Petersburg 1876. 129 S.

7) Pharm. Journal and Transact. 1876.

dieser Frage Fleischer und Ember Bogdán[1]), welche den wirkenden Stoff in Form eines dichten, rothen, eigenthümlich angenehm aromatischen fetten Oeles erhielten.

Grösser ist die Uebereinstimmung in den bezüglich der physiologischen Wirkung mitgetheilten — jedoch ebenfalls mangelhaften — Daten. Der spanische Pfeffer wird von sämmtlichen Untersuchern als stark erregender Stoff beschrieben, welcher zwischen den scharfaromatischen Mitteln die erste Stelle einnimmt; äusserlich auf der Haut angewendet, Röthe, Blasen- und Geschwürsbildung verursacht, innerlich hingegen heftig auf die Verdauungsorgane wirkt und in grossen Gaben starke Entzündungen, Erbrechen und kolikartige Diarrhoe hervorruft.[2]) So finden wir die Daten von Fingerhut angefangen bis zu den neuesten pharmakologischen Handbüchern, obwohl es ausser Zweifel augenfällig ist, dass diese Daten von Verfasser zu Verfasser ohne experimentelle Kritik übernommen wurden.

Mit dem experimentellen Studium der Wirkung beschäftigten sich nur Wenige. Fingerhut sagt in seiner citirten Monographie, dass er bei seinen wiederholt angestellten Experimenten keine narkotische Wirkung beobachtete. Meines Wissens machten nur noch Landerer (a. a. O.) und Tresch (a. a. O.) einige Experimente. Das Capsicin des ersteren Verfassers brachte auf der Haut angewendet nach einigen Secunden schmerzhafte Röthe und eiterige Blasen hervor, verursachte Niessen, Husten, und bei Thieren in den kleinsten Gaben eingeimpft, Röthe, Schmerz, Unruhe, Entzündung der Nachbargebilde (?), allgemeine Erkrankung und den Tod.[3]) Letzterer constatirte die scharfe brennende Wirkung seines krystallinischen Capsicins im Munde und im Magen, und seine röthende Wirkung auf der Haut.

Mit dieser angeblich intensiven Wirkung steht jener Umstand im Widerspruche, dass obwohl der spanische Pfeffer in mehreren Ländern und zwar in ziemlich grossen Gaben als Gewürz gebraucht wird, in Folge seines Genusses dennoch keine schädlichen Folgen vorkommen. In der toxikologischen Literatur steht bisher — meines Wissens — vereinzelt jener Fall der Vergiftung mittelst spanischen Pfeffers, welcher im Jahre 1864 in dem Londoner Central-Criminal-Court verhandelt wurde. Ein medicinischer Botaniker (Medical-Botanist) wurde angeklagt, dass er einen an Rheuma leidenden 15 jährigen Knaben mit einem giftigen Medicamente tödtete. Dr. Letheby

1) Erdélyi Muzeum 1877. 129 S.
2) Vogt vergleicht seine Wirkung auf die Gedärme mit der der Senfsamen.
3) Citirt: Husemann, Die Pflanzenstoffe 1871.

und so fort, wurde bei ein und derselben Quantität des Stoffes mehrmals wiederholt und so erhielt ich eine dichte röthliche, eigenthümlich angenehm-aromatische, aber einigermaassen vielleicht nach Fett riechende Flüssigkeit. Sie ist nicht abdampfbar, weil sie bei höherer Temperatur zersetzt, ja sogar in luftleerem Raume bei ca. 184° Temperatur schwarz wird. Mit Wasserdampf geht sie ebenfalls nicht über. Ein eigentliches Kriterium darüber also, ob der fragliche Stoff ein einheitliches chemisches Individuum ist, habe ich noch nicht. Doch mit einigermaassen verlässlichen Daten bezüglich seiner Zusammensetzung kann ich dennoch dienen.

Eine seiner auffallendsten Eigenschaften ist der besonders scharfe Geschmack, welchen man sehr stark an der Schleimhaut fühlen kann, während es auf der Haut weniger, jedoch ebenfalls reizend wirkt. In Wasser ist er sehr wenig löslich, indem dasselbe scharf beissend wird, in Essig und anderen Säuren ist er ebenfalls sehr wenig, aber in 4—5 procentigem Kaliumhydrat vollkommen und leicht löslich, aus welcher Lösung er durch weiteren Kaliumhydratzusatz als Kalisalz ausgeschieden wird. In Alkohol, Aether, Schwefelkohlenstoff, Petroleumäther, Chloroform ist er löslich. Sein specifisches Gewicht ist kleiner als das des Wassers. Mit Kochsalz und Eismischung abgekühlt erstarrt er nicht, aber er wird dichter und hat keinen Geruch. Stickstoff enthält er nicht, blos Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff.

Damit ich durch Analyse einigermaassen verlässliche Daten über seine Zusammensetzung erhalte, wählte ich folgenden Vorgang. Nachdem ich eine mehrmals gereinigte Quantität analysirte, wurde der zurückgebliebene Theil neuerdings der obigen Reinigung unterworfen und analysirt, nachdem dieser Vorgang mehrmals wiederholt wurde, kam ich auf ziemlich beständige Zusammensetzung.

Während der Stoff vom Kohlenstoffe anfangs ca. 80 pCt. enthielt, enthält er bei den letzten Reinigungen beinahe beständig 73 pCt.

1) C = 73,84	2) C = 73,10
H = 11,16	H = 11,51
O = 15,00	O = 15,30
3) C = 73,52	4) C = 73,28
H = 11,35	H = 11,43
O = 15,13	O = 15,39

Aus diesen abgeleitet wäre seine Formel $C_{25}H_{15}O_4$.

Besonders hebe ich hervor, dass ich mich mit dieser Formel nicht definitiv zufrieden stelle, so lange dieselbe von anderer Seite keine Bestätigung findet.

Ich trachtete auch schon bisher irgend ein gut definirtes Derivat zu bekommen, aber ohne gänzlichen Erfolg.

Brom wirkt auf die Schwefel-Kohlenstoff-Lösung des Stoffes bei Erhitzung ein, und es geht eine bedeutende Quantität Bromwasserstoff ab. Jedoch gelang es mir nicht aus der zurückgebliebenen Masse einen gut charakterisirten Körper zu gewinnen.

In Kaliumhydrat aufgelöst und aufs Trockene eingedampft wurde die Masse mit Aether behandelt, in welchem die Kaliumverbindung vollkommen löslich ist. Getrocknet und in Wasser gelöst gibt sie mit Chlorbarium eine Fällung, dieses Bariumgemisch zeigte keine beständige Zusammensetzung, indem bei verschiedener Herstellung der Bariumgehalt zwischen 20 und 22 pCt. schwankte.

Die wässerige Lösung der Kaliumverbindung gab mit essigsaurem Blei einen wahrhaft pflasterartigen Körper.

Endlich will ich noch jene eigenthümliche Wahrnehmung des Herrn Ember erwähnen, dass nämlich der aus dem Kali- und Bariumgemische abgesonderte Stoff nicht jenen scharf beissenden Geschmack besitzen sollte, sondern ganz ölartig wäre.

Wenn wir jenen Umstand in Betracht nehmen, dass das durch Andere erhaltene sogenannte Capsicin, z. B. das Dragendorff'sche mit Salzsäure einen krystallinischen Körper gibt, ferner das durch Landerer gewonnene Capsicin sehr heftig auf die Haut wirkt; während der durch mich erhaltene Stoff keine solche Eigenschaften besitzt: kann ich einstweilen diesen Körper mit dem Namen Capsicin nicht bezeichnen."

Der wirkende Stoff Fleischer's gleicht am meisten dem Bucheim'schen Capsicol, obwohl es mir laut dem Tresch'schen Vorgange nicht gelang Krystalle aus demselben zu bekommen. Obwohl er diesen Körper nicht benannte, können wir ihn dennoch in Folge seiner äusseren Eigenschaften und seiner chemischen Natur nach mit dem Namen Capsicol bezeichnen.

I. Untersuchung der Wirkung der Bestandtheile des spanischen Pfeffers auf den Darmtractus.

a) Von der Wirkung des Fleischer'schen Capsicols. In den Mund, an den Zungenrücken, besonders an die Zungenspitze tropfenweise applicirt erweckte es einen, auf spanischen Pfeffer charakteristischen, reinen, scharf brennenden Geschmack, welcher nach 5—6 Minuten gewöhnlich verschwand. Nach der Application stellte sich lebhafte Speichelabsonderung ein. Eine gleiche Wirkung wurde auch an einer auspräparirten Submaxillardrüse be-

obachtet, welche daneben nach Application des Capsicols auf den Zungenrücken roth wurde und anschwoll. Wurde das Capsicol mit Wasser geschüttelt, so ging sein charakteristischer scharf brennender Geschmack in dasselbe über und konnte auch bei beträchtlicher Verdünnung wahrgenommen werden.

In den Magen, bei einem mit Magenfistel versehenen Hunde auf die hervorgezogene Schleimhaut applicirt entstand an der betreffenden Stelle schwache Röthe und die Falten füllten sich alsbald mit Magensaft. Eine gleiche Wirkung zeigte sich auch damals, wenn bei dem Thiere das Capsicol auf die Zunge applicirt wurde.

Ueber die Wirkung des Capsicols auf den menschlichen Magen erhielt ich folgende Daten.

5 Stunden nach dem Mittagsessen nahm ich in einer Gelatinkapsel 0,1 C.-Ctm. Capsicol ein. Der scharfe brennende Geschmack im Munde blieb natürlich aus. Eine Weile fühlte ich auch im Magen Nichts. Nach ca. 10 Minuten entstand jedoch Aufstossen, welches anfangs geruchlos war, später an spanischen Pfeffer erinnerte. Zugleich entstand im Epigastrium ein schwaches, nicht unangenehmes Wärmegefühl, welches von dort nach aufwärts durch die Speiseröhre bis zum Rachen stieg. Nach öfterem Aufstossen steigerte sich das Wärmegefühl bis zu jenem Grade der schwachen Pyrosis, wo die Aufstossungen ein brennendes Gefühl nach sich zu lassen beginnen. Später entstand noch schwaches Kollern von einzelnen Flatus begleitet. Nach einer Stunde verschwanden die Symptome gänzlich, das Wärmegefühl in der Magengegend hörte auf, das Aufstossen wurde wieder geruchlos, das Kollern blieb aus. Bei dem Abendessen hatte ich einen besonders guten Appetit. Am nächsten Tage Morgens zeigte sich nach einem ein wenig weichen und mit Glimmen verbundenen Stuhle ein — kurze Zeit dauerndes — brennendes Wärmegefühl im Anus.

Die gleichen Symptome, nur in stärkerem Maasse konnte auch der Instituts-Assistent an sich wahrnehmen, welcher bei nüchternem Magen auf gleiche Weise 0,2 C.-Ctm. reines Capsicol einnahm. Bei ihm erschien sogleich nach dem Herabschlucken das nach spanischem Pfeffer riechende Aufstossen und in dessen Begleitung das von der Speiseröhre bis zum Rachen aufsteigende epigastrische Wärmegefühl, welches anfangs nicht unangenehm war, später aber in ein stark brennendes Gefühl, Brechneigung und in allgemeines Unwohlsein überging. Circa 30 Minuten nach der Einnahme schloss sich starkes Kollern, Stuhlreiz den Symptomen an, welche sich aber nach erfolgten Flatus linderten. Diese Symptome hörten nach einer Stunde

vollkommen auf. In der Respiration und in dem Pulse zeigte sich weder bei mir, noch bei meinem Assistenten irgend eine Veränderung.

In grösserer Gabe angewendet war die Wirkung bei Hunden folgende:

I. Experiment. Bei einem Hunde im Gewichte von 5400 Grm. wurden mittelst Katheter in Gummi und Milchmischung 2 C.-Ctm. Capsicol in den Magen gespritzt (also auf 1 Kilo Körpergewicht nahe 0,4 C.-Ctm., welches nicht ganz 0,4 Grm. ausmacht, da das specifische Gewicht des Capsicols kleiner ist als das des Wassers). Ausser der in Folge des Einspritzungsvorganges verursachten Erregung zeigte sich keine andere Wirkung.

II. Experiment. Ein Hund im Gewichte von 1950 Grm. bekam mit Milch 1 C.-Ctm. reines Capsicol in den Magen (also auf 1 Kilo Körpergewicht 0,5 C.-Ctm.). Vor dem Experimente war die Respiration 36, der Puls 146, die Temperatur des Mastdarms 39,8° C. Nach dem Einspritzen, welches mittelst Katheter geschah, wurde das Thier sogleich auf freien Fuss gesetzt. 10 Minuten nach der Einnahme wurde das Thier unruhig, es wurde durch allgemeines Zittern befangen, welches sich ganz bis zum Schüttelfroste steigerte, sein Mund schäumte. Dieses allgemeine Zittern dauerte circa eine halbe Stunde, während das Thier matt zusammengekauert, die Augen geschlossen auf dem Tische sass. Später liess das Zittern nach, während die Schläfrigkeit fortdauerte. Während dieser Zeit sank die Temperatur des Mastdarms auf 38,9° C., die Respiration und die Herzschläge wurden seltener. Dieser halbschläfrige Zustand dauerte hernach noch circa eine Stunde lang, nach welcher das Thier auf die Füsse gestellt lustig her- und hinzugehen begann und die ihm vorgelegte Milch mit gutem Appetit verzehrte. In Folge der lebhafteren Körperbewegungen kehrten Temperatur, Puls und Respiration zum normalen Zustande wieder zurück. Es zeigte sich weder Würgen, noch Erbrechen. Der Stuhl blieb normal.

b) Spanischen Pfeffer in Pulverform gab ich den Thieren in grösseren Gaben ohne jede bedeutendere Folge. So

1) stellte sich bei einem Kaninchen, welchem ich 10 Grm. spanischen Pfeffer in 100 C.-Ctm. Wasser verdünnt in den Magen einspritzte, — nach kurze Zeit dauernder Erregtheit keine besondere Veränderung ein. Das Thier frass und trank viel.

2) bei einem Hunde spritzte ich 50 Grm. spanisches Pfefferpulver mit wenig Gummi arabicum in ½ Liter Milch gerieben in den Magen. Mit Ende der Einspritzung erbrach das Thier wenig spanischen Pfeffer-haltigen Stoff, blieb aber nach kurzer Erregtheit

genug ruhig. In der nächstfolgenden Nacht stellte sich das Erbrechen noch einmal ein, am anderen Tage kehrte jedoch alles zum Normalen zurück. Diarrhoe hatte es nicht.

c) Von der Wirkung der verschiedenen Extracte des spanischen Pfeffers und des im Handel vorkommenden Capsicins auf den Darmkanal gilt ebenfalls das oben Gesagte, nur dass deren Geschmack nicht so rein, deren Aroma nicht so angenehm ist, als das des reinen spanischen Pfefferpulvers oder des Fleischerschen Capsicols, sondern gemischt, wahrscheinlich wegen der in ihnen befindlichen empyreumatischen Producte.

II. Die Wirkung der Bestandtheile des spanischen Pfeffers auf die Haut, auf das Unterhautgewebe und die Uebergangsschleimhäute.

Ich untersuchte die Wirkung des Pulvers, der verschiedenen Extracte, des im Handel vorkommenden Capsicins, des Fleischer'schen Capsicols so auf die menschliche, wie auch auf die thierische Haut. Das Pulver brachte ich in Form von Brei, die Extracte und das Oel durch einfaches Aufreiben kürzere oder längere Zeit mit der Innenfläche des Vorderarmes oder mit der Haut des abgeschorenen Thieres in Berührung. Bei den durch mich und den Instituts-Assistenten an uns selbst gemachten Experimenten zeigte sich kein grösserer Hautreiz, blos Jucken. Röthung der Haut, oder Entzündung erfolgten nicht. Das gleiche negative Resultat erhielt ich mit den auf Ohr und Rückenhaut der Kaninchen applicirten Bestandtheilen des spanischen Pfeffers.

Unter die Haut gebracht erweckten die Bestandtheile des spanischen Pfeffers, wie das Oel, so auch die verschiedenen Extracte ebenfalls jenes scharfe, brennende Gefühl; — gleichfalls an den Schleimhäuten, was bei Thieren in Erregtheit und lebhafteren Reflexbewegungen sich kundgab. Von einer geringeren Hyperämie abgesehen entstand jedoch kein grösserer localer Eingriff. Das Capsicol bleibt übrigens ohne resorbirt zu werden in dem Unterhautbindegewebe, wo es mit den Gewebssäften zuerst in Emulsion, später mit den Albuminaten der Gewebe in einen gelben breiförmigen Körper übergeht.

An den Uebergangsstellen der Haut in die Schleimhäute verursachen die Bestandtheile des spanischen Pfeffers dasselbe scharfe, brennende Gefühl. Ich tropfte auf die Bindehaut des Kaninchenauges einige Tropfen Capsicol, es entstand lebhafte Thränenabsonderung, grosse Hyperämie, nach 5—10 Minuten verschwand jedoch beides ohne Spur.

III. Die Wirkung der Bestandtheile des spanischen Pfeffers durch die Venen.

1. Experiment. Einem mittelgrossen Kaninchen injicirte ich 0,5 C.-Ctm. Capsicol in die Jugularvene. Nach der Injection war das Thier 5—6 Stunden hindurch matt, aber es zeigte weder in der Respiration und im Pulse, noch in der Temperatur vom Normalen eine bedeutendere Abweichung. Die Mattigkeit dauerte auch am anderen und dritten Tage fort, das Thier sass fortwährend unbeweglich an einer Stelle, — dann kehrte der normale Zustand wieder zurück. Bei diesem Thiere konnte man an der exspirirten Luft den Geruch des Capsicols fühlen, am Harne und Kothe nicht.

2. Experiment. Einem mittelgrossen Kaninchen wurde 1 C.-Ctm. Capsicol in die Jugularvene gespritzt. Während der Injection starb das Thier. Die Pulmonalarterie und die Coronargefässe des Herzens waren voll mit kleinen aus Capsicol und Blutkörperchen bestehenden Massen, so dass hier der schnelle Tod in Folge von Embolie erfolgte.

IV. Sonstige Wirkungen des Capsicols.

a) Das Capsicol zeigte auf das herausgeschnittene Froschherz entweder gar keine, oder nur geringe Wirkung. Die Zahl und Energie der Pulsationen blieb auch nach Einstreichen mit Capsicol entweder dieselbe, oder es erfolgte nur eine geringe Vermehrung.

b) Die in Capsicol getauchten Muskeln und Nerven behielten ihre Erregbarkeit. Der Nerv des Frosch-Nerven-Muskel-Präparates verursachte nach Eintauchen in Capsicol auf mechanische und elektrische Reizung lebhafte Muskelcontraction, gleichfalls entstand lebhafte Contraction in dem Muskel, wenn nur der Muskel eingetaucht wurde, der Nerv nicht.

c) In — der Fäulniss zugänglichen — Stoffen hinderte es die Bakterienentwicklung nicht. Im Decoctum Graminis, im Eiweisse zeigte sich, wenn Capsicol hinzugemischt wurde, die Bakteriumfortpflanzung eben so schnell und eben so energisch, wie ohne Capsicol.

d) Auf die allgemeine Wärmeproduction wirkte es nicht. Bei den Thieren, welchen ich das Capsicol in den Magen, unter die Haut, oder in die Venen applicirte, konnte man im Gange der Mastdarmtemperatur keine Veränderung beobachten. Bei an Wundfieber leidendem Hunde sank die Temperatur nach Capsicolanwendung nicht. Hingegen wirkte es befördernd auf die Localtemperatur,

dieser Frage Fleischer und Ember Bogdán[1]), welche den wirkenden Stoff in Form eines dichten, rothen, eigenthümlich angenehm aromatischen fetten Oeles erhielten.

Grösser ist die Uebereinstimmung in den bezüglich der physiologischen Wirkung mitgetheilten — jedoch ebenfalls mangelhaften — Daten. Der spanische Pfeffer wird von sämmtlichen Untersuchern als stark erregender Stoff beschrieben, welcher zwischen den scharfaromatischen Mitteln die erste Stelle einnimmt; äusserlich auf der Haut angewendet, Röthe, Blasen- und Geschwürsbildung verursacht, innerlich hingegen heftig auf die Verdauungsorgane wirkt und in grossen Gaben starke Entzündungen, Erbrechen und kolikartige Diarrhoe hervorruft.[2]) So finden wir die Daten von Fingerhut angefangen bis zu den neuesten pharmakologischen Handbüchern, obwohl es ausser Zweifel augenfällig ist, dass diese Daten von Verfasser zu Verfasser ohne experimentelle Kritik übernommen wurden.

Mit dem experimentellen Studium der Wirkung beschäftigten sich nur Wenige. Fingerhut sagt in seiner citirten Monographie, dass er bei seinen wiederholt angestellten Experimenten keine narkotische Wirkung beobachtete. Meines Wissens machten nur noch Landerer (a. a. O.) und Tresch (a. a. O.) einige Experimente. Das Capsicin des ersteren Verfassers brachte auf der Haut angewendet nach einigen Secunden schmerzhafte Röthe und eiterige Blasen hervor, verursachte Niessen, Husten, und bei Thieren in den kleinsten Gaben eingeimpft, Röthe, Schmerz, Unruhe, Entzündung der Nachbargebilde (?), allgemeine Erkrankung und den Tod.[3]) Letzterer constatirte die scharfe brennende Wirkung seines krystallinischen Capsicins im Munde und im Magen, und seine röthende Wirkung auf der Haut.

Mit dieser angeblich intensiven Wirkung steht jener Umstand im Widerspruche, dass obwohl der spanische Pfeffer in mehreren Ländern und zwar in ziemlich grossen Gaben als Gewürz gebraucht wird, in Folge seines Genusses dennoch keine schädlichen Folgen vorkommen. In der toxikologischen Literatur steht bisher — meines Wissens — vereinzelt jener Fall der Vergiftung mittelst spanischen Pfeffers, welcher im Jahre 1864 in dem Londoner Central-Criminal-Court verhandelt wurde. Ein medicinischer Botaniker (Medical-Botanist) wurde angeklagt, dass er einen an Rheuma leidenden 15jährigen Knaben mit einem giftigen Medicamente tödtete. Dr. Letheby

1) Erdélyi Muzeum 1877. 129 S.

2) Vogt vergleicht seine Wirkung auf die Gedärme mit der der Senfsamen.

3) Citirt: Husemann, Die Pflanzenstoffe 1871.

untersuchte den Magen, fand an demselben entzündliche Röthe, welche ein erregender Stoff verursachen konnte. Ein Gift fand er nicht, nur gallige Stoffe mit spanischem Pfeffer gemischt. Die durch den Gefangenen getrunkene Mixtur enthielt solchen spanischen Pfeffer, von welchem angegeben wurde, dass er in dem Zustande des Verstorbenen schädlich sein konnte. Da dieser Befund zur Erklärung des Todes nicht für genügend gefunden wurde, wurde der Gefangene freigesprochen.[1])

Dieser bestehende Gegensatz in der Kenntniss der Wirkung bewog mich behufs weiterer Untersuchung des Gegenstandes zur in Ansprachnahme des durch Fleischer hergestellten und mir angebotenen Stoffes, indem ich dessen Wirkung mit der des rohen Stoffes, sowie des im Handel vorkommenden Capsicins verglich.

Bevor ich jedoch das Resultat der Experimente kurz mittheilen werde, schicke ich den in der October-Nummer 1877 des Erdélyi Muzeum erschienenen kurzen Bericht des unterdessen unglücklich geendigten Fleischer voraus, von der auf die Herstellung des wirkenden Stoffes des spanischen Pfeffers sich beziehenden chemischen Untersuchung. Die Beiträge Fleischer's sind bezüglich der Herstellung des wirkenden Stoffes folgende:

„Der zerstossene spanische Pfeffer wurde in einem eigenthümlichen, zu diesem Zwecke construirten Extractionsapparate mit Petroleumäther behandelt, erst kalt, dann mit dessen Dampfe, so lange die Flüssigkeit keine schwach-gelbe Färbung zeigte. Von der erhaltenen Tinctur wurde das Aether abgedampft und es blieb eine dunkelrothe dichte Masse zurück, welche in der Kälte erstarrt. Gewöhnlich macht dieselbe 10 pCt. des verbrauchten spanischen Pfeffers aus.

Ich versuchte auf sehr verschiedenem Wege die Reinigung dieses Stoffes, und nachdem ich erkannte, dass der grösste Theil desselben aus fettartigen Körpern besteht, blieb ich bei folgendem Vorgange. Die rohe Masse wurde längere Zeit mit alkoholischem essigsauren Blei mittelst rückfliessendem Kühlkessel gekocht, der Alkohol abgedampft und die erhaltene Masse mit kaltem Alkohol ausgezogen. Der grösste Theil der Fette blieb in Form von Bleisalzen zurück, das alkoholische Extract wurde jetzt mit Schwefelwasserstoff behandelt, filtrirt, die Flüssigkeit nach Abdampfung mit Wasser ausgewaschen und über Wasserbad getrocknet.

Dieser Vorgang, nämlich die Behandlung mit essigsaurem Blei

1) Taylor, On Poisons. London 1875. 505 S.

und so fort, wurde bei ein und derselben Quantität des Stoffes mehrmals wiederholt und so erhielt ich eine dichte röthliche, eigenthümlich angenehm-aromatische, aber einigermaassen vielleicht nach Fett riechende Flüssigkeit. Sie ist nicht abdampfbar, weil sie bei höherer Temperatur zersetzt, ja sogar in luftleerem Raume bei ca. 184° Temperatur schwarz wird. Mit Wasserdampf geht sie ebenfalls nicht über. Ein eigentliches Kriterium darüber also, ob der fragliche Stoff ein einheitliches chemisches Individuum ist, habe ich noch nicht. Doch mit einigermaassen verlässlichen Daten bezüglich seiner Zusammensetzung kann ich dennoch dienen.

Eine seiner auffallendsten Eigenschaften ist der besonders scharfe Geschmack, welchen man sehr stark an der Schleimhaut fühlen kann, während es auf der Haut weniger, jedoch ebenfalls reizend wirkt. In Wasser ist er sehr wenig löslich, indem dasselbe scharf beissend wird, in Essig und anderen Säuren ist er ebenfalls sehr wenig, aber in 4—5 procentigem Kaliumhydrat vollkommen und leicht löslich, aus welcher Lösung er durch weiteren Kaliumhydratzusatz als Kalisalz ausgeschieden wird. In Alkohol, Aether, Schwefelkohlenstoff, Petroleumäther, Chloroform ist er löslich. Sein specifisches Gewicht ist kleiner als das des Wassers. Mit Kochsalz und Eismischung abgekühlt erstarrt er nicht, aber er wird dichter und hat keinen Geruch. Stickstoff enthält er nicht, blos Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff.

Damit ich durch Analyse einigermaassen verlässliche Daten über seine Zusammensetzung erhalte, wählte ich folgenden Vorgang. Nachdem ich eine mehrmals gereinigte Quantität analysirte, wurde der zurückgebliebene Theil neuerdings der obigen Reinigung unterworfen und analysirt, nachdem dieser Vorgang mehrmals wiederholt wurde, kam ich auf ziemlich beständige Zusammensetzung.

Während der Stoff vom Kohlenstoffe anfangs ca. 80 pCt. enthielt, enthält er bei den letzten Reinigungen beinahe beständig 73 pCt.

1) C = 73,84	2) C = 73,10
H = 11,16	H = 11,51
O = 15,00	O = 15,30
3) C = 73,52	4) C = 73,28
H = 11,35	H = 11,43
O = 15,13	O = 15,39

Aus diesen abgeleitet wäre seine Formel $C_{25}H_{15}O_4$.

Besonders hebe ich hervor, dass ich mich mit dieser Formel nicht definitiv zufrieden stelle, so lange dieselbe von anderer Seite keine Bestätigung findet.

Ich trachtete auch schon bisher irgend ein gut definirtes Derivat zu bekommen, aber ohne gänzlichen Erfolg.

Brom wirkt auf die Schwefel-Kohlenstoff-Lösung des Stoffes bei Erhitzung ein, und es geht eine bedeutende Quantität Bromwasserstoff ab. Jedoch gelang es mir nicht aus der zurückgebliebenen Masse einen gut charakterisirten Körper zu gewinnen.

In Kaliumhydrat aufgelöst und aufs Trockene eingedampft wurde die Masse mit Aether behandelt, in welchem die Kaliumverbindung vollkommen löslich ist. Getrocknet und in Wasser gelöst gibt sie mit Chlorbarium eine Fällung, dieses Bariumgemisch zeigte keine beständige Zusammensetzung, indem bei verschiedener Herstellung der Bariumgehalt zwischen 20 und 22 pCt. schwankte.

Die wässerige Lösung der Kaliumverbindung gab mit essigsaurem Blei einen wahrhaft pflasterartigen Körper.

Endlich will ich noch jene eigenthümliche Wahrnehmung des Herrn Ember erwähnen, dass nämlich der aus dem Kali- und Bariumgemische abgesonderte Stoff nicht jenen scharf beissenden Geschmack besitzen sollte, sondern ganz ölartig wäre.

Wenn wir jenen Umstand in Betracht nehmen, dass das durch Andere erhaltene sogenannte Capsicin, z. B. das Dragendorff'sche mit Salzsäure einen krystallinischen Körper gibt, ferner das durch Landerer gewonnene Capsicin sehr heftig auf die Haut wirkt; während der durch mich erhaltene Stoff keine solche Eigenschaften besitzt: kann ich einstweilen diesen Körper mit dem Namen Capsicin nicht bezeichnen."

Der wirkende Stoff Fleischer's gleicht am meisten dem Bucheim'schen Capsicol, obwohl es mir laut dem Tresch'schen Vorgange nicht gelang Krystalle aus demselben zu bekommen. Obwohl er diesen Körper nicht benannte, können wir ihn dennoch in Folge seiner äusseren Eigenschaften und seiner chemischen Natur nach mit dem Namen Capsicol bezeichnen.

I. Untersuchung der Wirkung der Bestandtheile des spanischen Pfeffers auf den Darmtractus.

a) Von der Wirkung des Fleischer'schen Capsicols. In den Mund, an den Zungenrücken, besonders an die Zungenspitze tropfenweise applicirt erweckte es einen, auf spanischen Pfeffer charakteristischen, reinen, scharf brennenden Geschmack, welcher nach 5—6 Minuten gewöhnlich verschwand. Nach der Application stellte sich lebhafte Speichelabsonderung ein. Eine gleiche Wirkung wurde auch an einer auspräparirten Submaxillardrüse be-

obachtet, welche daneben nach Application des Capsicols auf den Zungenrücken roth wurde und anschwoll. Wurde das Capsicol mit Wasser geschüttelt, so ging sein charakteristischer scharf brennender Geschmack in dasselbe über und konnte auch bei beträchtlicher Verdünnung wahrgenommen werden.

In den Magen, bei einem mit Magenfistel versehenen Hunde auf die hervorgezogene Schleimhaut applicirt entstand an der betreffenden Stelle schwache Röthe und die Falten füllten sich alsbald mit Magensaft. Eine gleiche Wirkung zeigte sich auch damals, wenn bei dem Thiere das Capsicol auf die Zunge applicirt wurde.

Ueber die Wirkung des Capsicols auf den menschlichen Magen erhielt ich folgende Daten.

5 Stunden nach dem Mittagsessen nahm ich in einer Gelatinkapsel 0,1 C.-Ctm. Capsicol ein. Der scharfe brennende Geschmack im Munde blieb natürlich aus. Eine Weile fühlte ich auch im Magen Nichts. Nach ca. 10 Minuten entstand jedoch Aufstossen, welches anfangs geruchlos war, später an spanischen Pfeffer erinnerte. Zugleich entstand im Epigastrium ein schwaches, nicht unangenehmes Wärmegefühl, welches von dort nach aufwärts durch die Speiseröhre bis zum Rachen stieg. Nach öfterem Aufstossen steigerte sich das Wärmegefühl bis zu jenem Grade der schwachen Pyrosis, wo die Aufstossungen ein brennendes Gefühl nach sich zu lassen beginnen. Später entstand noch schwaches Kollern von einzelnen Flatus begleitet. Nach einer Stunde verschwanden die Symptome gänzlich, das Wärmegefühl in der Magengegend hörte auf, das Aufstossen wurde wieder geruchlos, das Kollern blieb aus. Bei dem Abendessen hatte ich einen besonders guten Appetit. Am nächsten Tage Morgens zeigte sich nach einem ein wenig weichen und mit Glimmen verbundenen Stuhle ein — kurze Zeit dauerndes — brennendes Wärmegefühl im Anus.

Die gleichen Symptome, nur in stärkerem Maasse konnte auch der Instituts-Assistent an sich wahrnehmen, welcher bei nüchternem Magen auf gleiche Weise 0,2 C.-Ctm. reines Capsicol einnahm. Bei ihm erschien sogleich nach dem Herabschlucken das nach spanischem Pfeffer riechende Aufstossen und in dessen Begleitung das von der Speiseröhre bis zum Rachen aufsteigende epigastrische Wärmegefühl, welches anfangs nicht unangenehm war, später aber in ein stark brennendes Gefühl, Brechneigung und in allgemeines Unwohlsein überging. Circa 30 Minuten nach der Einnahme schloss sich starkes Kollern, Stuhlreiz den Symptomen an, welche sich aber nach erfolgten Flatus linderten. Diese Symptome hörten nach einer Stunde

vollkommen auf. In der Respiration und in dem Pulse zeigte sich weder bei mir, noch bei meinem Assistenten irgend eine Veränderung.

In grösserer Gabe angewendet war die Wirkung bei Hunden folgende:

I. Experiment. Bei einem Hunde im Gewichte von 5400 Grm. wurden mittelst Katheter in Gummi und Milchmischung 2 C.-Ctm. Capsicol in den Magen gespritzt (also auf 1 Kilo Körpergewicht nahe 0,4 C.-Ctm., welches nicht ganz 0,4 Grm. ausmacht, da das specifische Gewicht des Capsicols kleiner ist als das des Wassers). Ausser der in Folge des Einspritzungsvorganges verursachten Erregung zeigte sich keine andere Wirkung.

II. Experiment. Ein Hund im Gewichte von 1950 Grm. bekam mit Milch 1 C.-Ctm. reines Capsicol in den Magen (also auf 1 Kilo Körpergewicht 0,5 C.-Ctm.). Vor dem Experimente war die Respiration 36, der Puls 146, die Temperatur des Mastdarms 39,8° C. Nach dem Einspritzen, welches mittelst Katheter geschah, wurde das Thier sogleich auf freien Fuss gesetzt. 10 Minuten nach der Einnahme wurde das Thier unruhig, es wurde durch allgemeines Zittern befangen, welches sich ganz bis zum Schüttelfroste steigerte, sein Mund schäumte. Dieses allgemeine Zittern dauerte circa eine halbe Stunde, während das Thier matt zusammengekauert, die Augen geschlossen auf dem Tische sass. Später liess das Zittern nach, während die Schläfrigkeit fortdauerte. Während dieser Zeit sank die Temperatur des Mastdarms auf 38,9° C., die Respiration und die Herzschläge wurden seltener. Dieser halbschläfrige Zustand dauerte hernach noch circa eine Stunde lang, nach welcher das Thier auf die Füsse gestellt lustig her- und hinzugehen begann und die ihm vorgelegte Milch mit gutem Appetit verzehrte. In Folge der lebhafteren Körperbewegungen kehrten Temperatur, Puls und Respiration zum normalen Zustande wieder zurück. Es zeigte sich weder Würgen, noch Erbrechen. Der Stuhl blieb normal.

b) Spanischen Pfeffer in Pulverform gab ich den Thieren in grösseren Gaben ohne jede bedeutendere Folge. So

1) stellte sich bei einem Kaninchen, welchem ich 10 Grm. spanischen Pfeffer in 100 C.-Ctm. Wasser verdünnt in den Magen einspritzte, — nach kurze Zeit dauernder Erregtheit keine besondere Veränderung ein. Das Thier frass und trank viel.

2) bei einem Hunde spritzte ich 50 Grm. spanisches Pfefferpulver mit wenig Gummi arabicum in ½ Liter Milch gerieben in den Magen. Mit Ende der Einspritzung erbrach das Thier wenig spanischen Pfeffer-haltigen Stoff, blieb aber nach kurzer Erregtheit

genug ruhig. In der nächstfolgenden Nacht stellte sich das Erbrechen noch einmal ein, am anderen Tage kehrte jedoch alles zum Normalen zurück. Diarrhoe hatte es nicht.

c) Von der Wirkung der verschiedenen Extracte des spanischen Pfeffers und des im Handel vorkommenden Capsicins auf den Darmkanal gilt ebenfalls das oben Gesagte, nur dass deren Geschmack nicht so rein, deren Aroma nicht so angenehm ist, als das des reinen spanischen Pfefferpulvers oder des Fleischerschen Capsicols, sondern gemischt, wahrscheinlich wegen der in ihnen befindlichen empyreumatischen Producte.

II. Die Wirkung der Bestandtheile des spanischen Pfeffers auf die Haut, auf das Unterhautgewebe und die Uebergangsschleimhäute.

Ich untersuchte die Wirkung des Pulvers, der verschiedenen Extracte, des im Handel vorkommenden Capsicins, des Fleischer'schen Capsicols so auf die menschliche, wie auch auf die thierische Haut. Das Pulver brachte ich in Form von Brei, die Extracte und das Oel durch einfaches Aufreiben kürzere oder längere Zeit mit der Innenfläche des Vorderarmes oder mit der Haut des abgeschorenen Thieres in Berührung. Bei den durch mich und den Instituts-Assistenten an uns selbst gemachten Experimenten zeigte sich kein grösserer Hautreiz, blos Jucken. Röthung der Haut, oder Entzündung erfolgten nicht. Das gleiche negative Resultat erhielt ich mit den auf Ohr und Rückenhaut der Kaninchen applicirten Bestandtheilen des spanischen Pfeffers.

Unter die Haut gebracht erweckten die Bestandtheile des spanischen Pfeffers, wie das Oel, so auch die verschiedenen Extracte ebenfalls jenes scharfe, brennende Gefühl; — gleichfalls an den Schleimhäuten, was bei Thieren in Erregtheit und lebhafteren Reflexbewegungen sich kundgab. Von einer geringeren Hyperämie abgesehen entstand jedoch kein grösserer localer Eingriff. Das Capsicol bleibt übrigens ohne resorbirt zu werden in dem Unterhautbindegewebe, wo es mit den Gewebssäften zuerst in Emulsion, später mit den Albuminaten der Gewebe in einen gelben breiförmigen Körper übergeht.

An den Uebergangsstellen der Haut in die Schleimhäute verursachen die Bestandtheile des spanischen Pfeffers dasselbe scharfe, brennende Gefühl. Ich tropfte auf die Bindehaut des Kaninchenauges einige Tropfen Capsicol, es entstand lebhafte Thränenabsonderung, grosse Hyperämie, nach 5—10 Minuten verschwand jedoch beides ohne Spur.

III. Die Wirkung der Bestandtheile des spanischen Pfeffers durch die Venen.

1. Experiment. Einem mittelgrossen Kaninchen injicirte ich 0,5 C.-Ctm. Capsicol in die Jugularvene. Nach der Injection war das Thier 5—6 Stunden hindurch matt, aber es zeigte weder in der Respiration und im Pulse, noch in der Temperatur vom Normalen eine bedeutendere Abweichung. Die Mattigkeit dauerte auch am anderen und dritten Tage fort, das Thier sass fortwährend unbeweglich an einer Stelle, — dann kehrte der normale Zustand wieder zurück. Bei diesem Thiere konnte man an der exspirirten Luft den Geruch des Capsicols fühlen, am Harne und Kothe nicht.

2. Experiment. Einem mittelgrossen Kaninchen wurde 1 C.-Ctm. Capsicol in die Jugularvene gespritzt. Während der Injection starb das Thier. Die Pulmonalarterie und die Coronargefässe des Herzens waren voll mit kleinen aus Capsicol und Blutkörperchen bestehenden Massen, so dass hier der schnelle Tod in Folge von Embolie erfolgte.

IV. Sonstige Wirkungen des Capsicols.

a) Das Capsicol zeigte auf das herausgeschnittene Froschherz entweder gar keine, oder nur geringe Wirkung. Die Zahl und Energie der Pulsationen blieb auch nach Einstreichen mit Capsicol entweder dieselbe, oder es erfolgte nur eine geringe Vermehrung.

b) Die in Capsicol getauchten Muskeln und Nerven behielten ihre Erregbarkeit. Der Nerv des Frosch-Nerven-Muskel-Präparates verursachte nach Eintauchen in Capsicol auf mechanische und elektrische Reizung lebhafte Muskelcontraction, gleichfalls entstand lebhafte Contraction in dem Muskel, wenn nur der Muskel eingetaucht wurde, der Nerv nicht.

c) In — der Fäulniss zugänglichen — Stoffen hinderte es die Bakterienentwicklung nicht. Im Decoctum Graminis, im Eiweisse zeigte sich, wenn Capsicol hinzugemischt wurde, die Bakteriumfortpflanzung eben so schnell und eben so energisch, wie ohne Capsicol.

d) Auf die allgemeine Wärmeproduction wirkte es nicht. Bei den Thieren, welchen ich das Capsicol in den Magen, unter die Haut, oder in die Venen applicirte, konnte man im Gange der Mastdarmtemperatur keine Veränderung beobachten. Bei an Wundfieber leidendem Hunde sank die Temperatur nach Capsicolanwendung nicht. Hingegen wirkte es befördernd auf die Localtemperatur,

das im Munde entstehende brennende Wärmegefühl bleibt noch eine Weile nach der Application, ebenso im Magen und im Darmkanal.

e) Nachdem das Capsicol in Wasser unlöslich ist, wird es im Speichel, im Magensafte in Tropfenform ausgeschieden und gibt eine gelblich-weisse Emulsion; dasselbe geschieht, wenn es mit dünnflüssiger Galle versetzt wird; während es mit dichtflüssiger Galle eine Lösung gibt.

Aus dem oben Mitgetheilten ist es also ersichtlich, dass der durch mich ins Experiment genommene spanische Pfeffer und das Capsicol hauptsächlich auf die sensiblen Nerven wirkte, dieselben erregte, in Folge dessen an der Haut Jucken, an den Schleimhäuten scharfes Wärmegefühl entsteht, in Begleitung kleinerer oder grösserer Reflexhyperämie. In den Speichel- und den Magendrüsen begann eine lebhaftere Absonderung, in dem Darmtractus eine lebhaftere peristaltische Bewegung. Bei einem Hunde zeigte sich zwar auf 50 Grm. Pulver zweimaliges Erbrechen, jedoch schliesst die schnelle Besserung eine grössere Localstörung aus und auch in diesem Falle mag es zweifelhaft sein, ob das Erbrechen nicht in Folge der Reizung der auf Reflexbewegungen empfänglicheren Rachen- und Kehlkopfschleimhaut durch die aufgestossene Flüssigkeit verursacht worden sei? oder ob die grosse Masse des eingeführten spanischen Pfeffers nicht blos durch mechanische Reizung dazu beitrug? Darauf scheint jener Umstand hinzuweisen, dass bei demselben Hunde auf 2 C.-Ctm. Capsicol kein Erbrechen erfolgte, welche Quantität — der Privatmittheilung Fleischer's gemäss — ungefähr 200 Grm. spanischem Pfefferpulver entspricht. Wahrscheinlich ist es, dass die mechanische Wirkung des Pulvers den bei spanischen Pfefferstossern und Seihern so oft vorkommenden Bindehautkatarrh verursacht; das Capsicol selbst, welches an der Zunge ein viel intensiveres beissendes Gefühl erweckt, als das Pulver, verursacht auf die Bindehaut gebracht, nur vorübergehende Röthe.

Aus dieser Mittheilung erhellt, dass der spanische Pfeffer (Capsicum annuum), welcher bei uns gebaut wird, bei Weitem nicht so giftig ist, als dies in den Lehrbüchern und nach Vorträgen Landerer's und Anderer beschrieben zu finden ist. Welch intensive Wirkung es auch immer auf die sensiblen Nerven, besonders auf die Schleimhautnerven der Zunge und des Mundes haben mag, ist diese Wirkung dennoch nur eine vorübergehende, sich bis zur Reflexhyperämie steigernde, — ohne bleibende anatomische Veränderungen. Der spanische Pfeffer und seine Präparate sind als angenehme Gewürze zu betrachten und in dieser Hinsicht ist ihre phy-

siologische und therapeutische Wirkung zu beurtheilen. Ihre Wirkung vereinigt sich darin, dass sie die Speichel- und Magensaftabsonderung steigern, die peristaltische Bewegung des Darmes befördern und auf diese Art auf die Verdauung hebend wirken. — Deshalb verdient es als diätetisches Mittel, besonders in Form solchen Capsicols in grösserem Kreise gebraucht zu werden, so als gewöhnliches Gewürz, wie auch als erregendes Mittel bei chronischen Verdauungskrankheiten.

Einst dachte man in diesem Mittel das Ersatzmittel des Chinins auffinden zu können. Der Ausgangspunkt hierzu war, dass das Volk bei uns in einzelnen Ortschaften den mit spanischem Pfeffer versetzten Branntwein gegen Wechselfieber angeblich mit Erfolg gebraucht. Es gibt auch andere Daten, welche beweisen, dass man den spanischen Pfeffer unter der heissen Zone mit Chinin gemischt als wechselfieberwidriges Mittel gebraucht. Das Capsicol und die Extracte zeigten bei den obigen Experimenten weder auf das Herz, noch auf die gesammte Circulation irgend eine Wirkung, ja local wirkten sie sogar auf die Temperatur hebend: und so kann man an ihre direct antifebrile Rolle keine Erwartungen knüpfen. Hingegen kann es als Gewürz bei mit langdauerndem Wechselfieber einhergehendem chronischem Magenkatarrh Erfolg haben. Das Fleischer'sche Capsicol verdient die Aufmerksamkeit der praktischen Aerzte, damit es von diesem Standpunkte aus untersucht werde.

B.

Physiologische Wirkung des dithio-cyansauren Kalium und Aethyl.

a) Das dithio-cyansaure Kalium ($K_2C_2N_2S_2$) wurde zuerst im Jahre 1871 durch Professor Fleischer hergestellt, als er die Structur der Persulpho-Cyansäure studirte. Dieser chemische Stoff, welcher mit wässriger Kalilauge aus Persulpho-Cyansäure entsteht, krystallisirt in gelben, durchscheinenden in das monoklinische System gehörenden gut ausgebildeten Prismen. In Wasser ist er löslich, in Weingeist nicht, hat einen eigenthümlich bitteren Geschmack, welchen man auch bei 40,000facher Verdünnung unterscheiden kann. Seine Reaction ist ein wenig alkalisch. In gut verschlossenem Gefässe kann er längere Zeit ohne Veränderung bewahrt werden, während er auf trockener Luft sein Krystallwasser langsam verliert und in ein mattgelbes Pulver zerfällt. Mit Mineralsäuren zusammenge-

bracht wird Dithio-Cyansäure ($H_2C_2N_2S_2$) in Form eines gelben Pulvers ausgeschieden.[1])

Wird dieser chemische Stoff Fröschen unter die Haut gespritzt (0,2 — 0,5 C.-Ctm. aus einer 50 procentigen wässrigen Lösung), so verursacht er dieselben Symptome, wie die meisten Kalisalze. Kurz nach der Einspritzung entsteht nämlich schweres Athmen, später leichter Sopor, Anästhesie und Unbeweglichkeit in den hinteren Extremitäten, welche sich langsam auch auf den vorderen Theil des Rumpfes ausbreitet und in allgemeinen Sopor übergeht, so dass das Thier unbewusst hingestreckt liegt, auf Kneipen sich nicht rührt und sich auf Berührung der Cornea keine Reflexe (Augenlidschliessungen) einstellen.

Wenn bei eröffnetem Brustkorbe die Bewegung des Froschherzens unmittelbar nach der Einspritzung beobachtet wird, so kann man wahrnehmen, dass der Herzstoss gleich im Anfange der Vergiftung seltener wird und das Herz zuletzt in Diastole stehen bleibt. Nach Stillstand des Herzens ziehen sich auf elektrische Reizung der auspräparirten Nervi ischiadici des Frosches die betreffenden Muskeln zusammen. Gleichfalls entstehen Contractionen, wenn die Muskeln selbst, unmittelbar gereizt werden. Bei den verschiedenen Experimenten nahm der Verlauf dieser Erscheinungen 34—59 Minuten in Anspruch.

Bei warmblütigen Thieren ist die Wirkung verschieden, je nachdem das Mittel unter die Haut, oder unmittelbar in das Gefässsystem gespritzt wird. Einem mittelgrossen Kaninchen kann man aus einer 50 procentigen wässrigen Lösung 1—1,5 C.-Ctm. ohne Nachtheil unter die Haut spritzen, während dieselbe Quantität durch die Jugularvene eingebracht in einigen Secunden den Tod verursacht. In solchem Falle erfolgt so zu sagen im Momente der Einspritzung plötzlich Stillstand des Herzens, es entstehen erschwerte, angestrengte Respiration, allgemeine Convulsionen, das Auge wird starr, die Pupille erweitert, die Cornea unempfindlich, das Thier liegt leblos vor dem Experimentator. Bei Obduction wird das Herz in dilatirtem Zustande angetroffen, übrigens ist keine charakteristische Veränderung vorhanden.

Nerven, Muskeln sterben in der Lösung des dithio-cyansauren Kalium schnell ab; das in 50 procentige Lösung versetzte ausgeschnittene lebende Froschherz hört bald zu schlagen auf, seine Bewegung tritt in Kochsalzlösung nicht wieder ein.

---

1) Liebig's Annalen der Chemie. 179. Bd. 204 S.

In 0,2procentiger wässriger Lösung bewegen sich die Bakterien ıch lebhaft, in einer 1—1,5procentigen Lösung wird ihre Beweıng jedoch schon träge, in einer concentrirteren Lösung hört sie ötzlich auf.

Der Verlauf der Erscheinungen nach Einverleibung grösserer ıantität des dithio-cyansauren Kalium in den thierischen Organismus ; also identisch mit jenem, welcher sich bei Vergiftung mit Kalilzen zeigt. In erster Reihe entstehen Störungen in den Herzbeegungen, welche mit Stillstand des Herzens in dilatirtem Zustande digen. Die übrigen Erscheinungen sind bei Kaltblütigen der — rischen den Symptomen langsamer Erschlaffung, bei Warmblütigen zwischen den der schnellen Erstickung eintretende Tod, die Folge s Stillstandes des Herzens.

b) Das dithio-cyansaure Aethyl — $(C_2H_5)_2C_2N_2S_2$ — entıht in Folge der Wechselwirkung des dithio-cyansauren Kalium f Bromäthyl. In reinem Zustande hergestellt ist es eine dunkelaunrothe Flüssigkeit, mit eigenthümlichem sehr anhaftendem Geche, welcher bei wenig Flüssigkeit nicht unangenehm ist, bei össerer Menge auf gebratene Zwiebel erinnert. In Weingeist ist löslich, in Wasser nicht.

Bei Injection dieser chemischen Stoffe unter die Froschhaut achte ich die Erfahrung, dass gleich nach der Einspritzung Symome leichterer Erregtheit, frequentere Respiration, lebhafterer Herzhlag, erhöhte Reflexreizbarkeit erschienen. Später trat jedoch der tgegengesetzte Zustand ein, das Thier erschlaffte langsam, wurde ästhetisch, soporös und bald erfolgte der Tod. Bei Gelegenheit eier Experimente, bei welchen dem Frosche aus reinem dithioansaurem Aethyl einige Tropfen, 0,2—0,4 C.-Ctm. unter die Haut spritzt wurden, lebte das Thier in dem ersten Falle 35, in dem reiten 40, in dem dritten 31 Minuten.

Merkwürdig ist seine Wirkung auf Kaninchen. Nach Einspritzung ıter die Haut oder in die Venen entwickelt sich nach kürzerer oder ngerer Zeit hochgradiges acutes Lungenödem, unter dessen Symomen das Thier zu Grunde geht. Diese Wirkung tritt auch nach hr kleinen Gaben ein. Ein Tropfen in einem Cubikcentimeter conntrirten Weingeist gelöst und unter die Haut gespritzt ist im Stande s Thier während 4—5 Stunden zu tödten. Der Entwicklung des uten Lungenödems pflegen allgemeine Symptome vorauszugehen. ıs Thier wird unruhig, es erscheint Zittern am Kopfe und an dem rderen Theile des Rumpfes. Manchmal ist Diarrhoe vorhanden. ;i der Obduction sind die Veränderungen in der Lunge die auf-

fallendsten. Die Bronchi, die Luftröhre sind mit reinem, schaumendem Serum gefüllt. Die Lunge selbst ist ausserordentlich hyperämisch, stellenweise mit Gefässzerreissungen versehen; im Allgemeinen gleicht sie der bei Durchschneidung der Vagi hyperämisch gewordenen Lunge. Auf welche Art die hochgradige Lungenhyperämie und demzufolge das Lungenödem zu Stande kommt? — dessen Feststellung wird der Gegenstand weiterer Beobachtungen sein.

Vorläufig ist es wahrscheinlich, dass wenigtens der Ausgangspunkt der Lungenhyperämie darin besteht, dass der aus den Capillargefässen der Lunge ausgeschiedene Stoff, dessen eigenthümlichen Geruch man in der exspirirten Luft kurz nach der Einspritzung fühlen kann, einerseits auf die Schleimhaut der Luftwege, andererseits auf das Lungenparenchym einen Reiz ausübt und auf diese Art Wallung verursacht. Ausser der Lunge sind auch die Nieren angegriffen, so wie auch einzelne Stellen des Darmtractus stark injicirt sind. Der eigenthümliche Geruch des dithio-cyansauren Aethers geht auch in die Galle und in den Harn über und kann bei Eröffnung der Bauchhöhle erkannt werden. Local eingerieben, wirkt das dithio-cyansaure Aethyl als geringer Entzündungserreger.

VI.

Besprechungen.

1. Die Naegeli'sche Theorie der Infectionskrankheiten in ihren Beziehungen zur medicinischen Erfahrung. Von Dr. Hans Buchner. Leipzig, Engelmann's Verlag.

Naegeli's Buch über „Die niederen Pilze" bietet in medicinischer Beziehung so viele Lücken, trägt so viele Einseitigkeiten an sich, dass ein von medicinischer Seite aufgenommener Versuch, diese Partien zu vervollständigen und so weit nöthig, richtig zu stellen als eine erwünschte Ergänzung angesehen werden muss. Wenn vorliegendes Werk dies auch wirklich im Auge hatte, wenn es die „medicinische Erfahrung" in ihr Recht einsetzen wollte, so kann Ref. der Behandlung des Themas im Allgemeinen nicht beistimmen. Es sind vor Allem zwei Umstände, gegen die von Seite pathologischer Forschung man sich wenden muss. Einmal die Bezeichnung: „Naegeli'sche Theorie"; dieser Ausdruck wird immer dort gewählt, wo es sich um die parasitäre Theorie der Infectionskrankheiten handelt; dass aber eine solche Bezeichnung keinerlei Anspruch auf Berechtigung hat, zu einer Zeit, wo bereits seit mehr denn 10 Jahren auf medicinischem Gebiete für die pathogene Bedeutung der niedersten Pilze gekämpft wird, liegt auf der Hand. Wie kann man überhaupt von einer Naegeli'schen Theorie der Infectionskrankheiten sprechen, wo uns Naegeli ganz im Unklaren lässt, was wir denn eigentlich unter einer Infectionskrankheit verstehen, welche Krankheiten wir hierzu rechnen sollen. Wohl scheint N. in seinem Buche die gewöhnlichen breit getretenen Pfade auf diesem Gebiete zu wandeln, so dass er den Pathologen geradezu zum Vorwurf macht, dass sie die Wirksamkeit der Pilze auch noch weiter im Gebiete der Krankheiten ausdehnen wollen; trotzdem kann aber Naegeli selbst nicht an alle, auch jetzt allgemein als solche aufgefassten Infectionskrankheiten gedacht haben, da er sonst für einzelne (z. B. Syphilis) besondere Erklärungen hätte geben müssen. Wir wollen nicht annehmen, dass dieser Name etwa deshalb gewählt wurde, weil Naegeli von dem vorliegenden Beobachtungsmaterial auf dem Gebiete der Infectionskrankheiten so viel als möglich abstrahirte und mit weitgehendster Ignorirung der pathologischen Erfahrungen auf rein theoretischem Wege seine Sätze formulirte.

Der zweite Punkt gegen den wir uns wenden müssen, ist die Art und Weise der Behandlung. Nach dem Titel erwarteten wir eine möglichst vollständige, kritische Darlegung des bisher auf dem Gebiete der Infectionskrankheiten Geleisteten; statt dessen finden wir nur einzelne Fälle als Beispiele, die nicht einmal glücklich gewählt sind, da z. B. der Buhl'sche Fall in Bezug auf seine Deutung, wenigstens anfänglich, nicht ganz klar war, und erst später als Milzbrand erklärt wurde. Verfasser hat offenbar die Bedeutung der mikroskopischen Befunde unterschätzt; nur so erklärt sich sein Ausspruch: „überhaupt ist der sichtbare Nachweis eines Dinges, auf dessen Vorhandensein man aus Gründen schliessen

muss, zwar stets wünschenswerth für die Sicherheit der Forschung und durchaus zu verlangen, sofern derselbe leicht geliefert werden kann u. s. w." Wir glauben aber, dass auch bei etwas schwierigeren Aufgaben von dem Nachweise nicht abgesehen werden kann, freilich sind wir nicht der Ansicht, dass die anatomische Beobachtung in diesen Dingen etwas Sicheres zu leisten ausser Stande ist. Wer, wie Ref., sich durch viele Jahre mit dem Nachweise der Spaltpilze bei den verschiedenartigsten Infectionskrankheiten beschäftigt hat, wird gewiss beistimmen, dass doch nur in seltenen Fällen Zweifel an der Natur der Gebilde unter dem Mikroskope entstehen, dass die Befunde in sehr vielen Fällen an Zuverlässigkeit nicht hinter den durch andere naturwissenschaftliche Methoden gelieferten stehen; nur darf man sich nicht begnügen, irgend einen Tropfen Blutes oder Secretes zu untersuchen, sondern muss sorgfältig die Organe des menschlichen Körpers durchmustern.

Nicht ungünstig scheint übrigens die Methode der Darstellung zu sein, welche die der parasitären Theorie gemachten Einwände zu widerlegen sucht; trotzdem vielleicht einzelne noch hätten eingehender berücksichtigt werden können, so besonders jener, der sich darauf stützt, dass die Spaltpilze überall vorhanden sind.

Doch wir können eine detailirte Kritik des Buches hier nicht geben, da sie zum grossen Theil auch zur Kritik des N.'schen Buches würde, und dieses bereits in ausgedehnter Weise hier von uns besprochen wurde; wir wollen nur noch, nachdem wir unsere, wie wir wohl annehmen, gerechtfertigte Bedenken erhoben haben, auch unsere Anerkennung dem Verfasser nicht versagen, da sich die Darstellung sowohl durch eine glückliche Verwerthung der physiologischen Thatsachen als auch vielfach durch eine streng logische Deduction auszeichnet und in diesen Beziehungen wohl als mehr als eine blosse Erläuterung zum Naegeli'schen Buche angesehen werden kann. Dr. J. Soyka.

2. Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung der Brüche der unteren Epiphysen des Humerus und Femur. Von Leopold Marcuse. Inaugural-Dissertation. Breslau 1877.

Nachdem M. zunächst die geläufigen Eintheilungen der soeben bezeichneten Fracturen nach Gurlt recapitulirt, erscheinen ihm die T- und Y-förmigen ihrer Entstehung nach um so bemerkenswerther, als gerade über diese Formen in jener Beziehung noch viel Dunkel herrscht. Madelung, der hierüber bis jetzt allein auf Experimente gestützte Ansichten entwickelte, glaubt, dass an der äusseren Fläche des Olekranon angebrachte Gewalteinwirkungen constant jene angeführten Fracturen des Humerus herbeiführen, wobei das Olekranon als förmlicher Keil entweder den Abbruch blos des einen Condylus humeri bewirkt, oder aber beider Condylen (Y-Fractur), wenn eine ähnlich geartete Gewalt ein robustes Individuum, bei welchem die eigene Körperlast als Vis juvans Theil nimmt, trifft, wobei als gleichwerthiger Factor brüchige Knochen angesehen werden können. An der unteren Extremität wirke die Patella in ähnlicher Weise und es ist in beiden Fällen durchaus die Ansicht zu verwerfen, nach welcher die Diaphyse bei derartigen Traumen sich in die Epiphyse einkeilen sollte, wie schon Gurlt vermuthet hatte.

M. stellt nun fünf Versuchsreihen an: einmal wurden die Versuche Madelung's wiederholt und da konnten die verschiedenartigsten aber durchaus nicht constanten Fracturen nicht nur des Olekranon, sondern auch der unteren Epiphyse des Humerus hergestellt werden; das zweite Mal wurden sowohl bei flektirtem Oberarm als Knie Schläge auf die Condylen so geführt, dass das Olekranon höchstens an der Spitze, die Patella z. B. gar nicht getroffen wurden und dabei ergab sich in den meisten Fällen eine wahre T- oder Y-Fractur. Drittens ergaben directe Eintreibungen der Patella oder des Olekranon gegen die Condylen Verletzungen jener; dagegen wenn sie resecirt wurden und Schläge direct die Condylen trafen, konnten abermals T- und Y-Fracturen veranlasst werden. Viertens wurde die Epiphyse des Femur und des Humerus ganz frei gelegt und der Schlag direct auf die entblössten Gelenkflächen geführt; dabei kamen ebenfalls Y- und T-Brüche zu Stande und ausser diesen seltener reine Längsbrüche der Diaphysen. Endlich wurde die Schlagrichtung berücksichtigt und es wurden zu diesem Behufe der Vorderarm oder der Unterschenkel aus dem Bereiche der Schlagwirkung gethan, wie z. B. durch Resection oder Luxation und danach die Schläge in der Axe des Humerus- oder Femurknochens geführt. — Da gab es einen T- oder Y-Bruch, wie auch dann wenn schräg oder rechtwinklig zum Querdurchschnitte der betreffenden Knochen das Trauma wirkte. Der wichtigste Schluss, den Marcuse aus diesen Versuchsreihen macht ist der, dass T- und Y-förmige Fracturen an den unteren Epiphysen des Humerus und Femur entstehen können, ohne dass Olekranon und Patella keilförmig zwischen die Condylen derselben hineingetrieben werden und ohne dass die Gewalt die Patella oder das Olekranon zu treffen braucht und dass bei stärkerem Auseinanderdrängen der Condyli auch ein Längsbruch, bei seitlichen directen Einwirkungen eine Absprengung eines oder beider Condylen, endlich bei solchen von vorne oder hinten ein Querbruch derselben stattfinden kann. Bei nicht stattfindender Dislocation ist eine strikte Diagnose dieser Art der Fracturen nicht so leicht möglich, aber doch zu erzielen, wenn die von Middeldorpf eingeführte Akidopeirastik zu Hülfe gezogen wird, wobei M. die Ungefährlichkeit dieser Art der diagnostischen Taktik besonders dann hervorhebt, wenn die Maassregeln genauester Desinfection im Auge behalten werden. Eppinger.

3. Studien über die Lungenentzündung. Von Heinrich Unverricht. Inaugural-Dissertation. Breslau 1877.

Die verschiedene Auffassung des Herkommens der Exsudatzellen bei Pneumonie überhaupt und das Verhältniss dieser zur chron. Pneumonie und Tuberkulose andererseits (Zweifel, wie sie durch Untersuchungen namentlich von Buhl's, Rindfleisch's und endlich Aufrecht's auftauchen konnten) haben den Verfasser angeregt, die Frage nach der histologischen Natur pneumonisch afficirter Lungen unter der Leitung Cohnheim's zu erörtern. Die gewöhnliche Pneumonie theilt sich U. nach gewohnter Weise ein in das Stadium der Anschoppung, der rothen und endlich der grauen Hepatisation. In dem ersten Stadium sah er Dilatation der Gefässe der Alveolarwandungen, Füllung der Alveoli mit einer theils eiweiss-, theils mucinhaltigen Masse und endlich eine regressive Metamorphose eines Theiles des Lungenepithels (Körnchenzellen) und

da hebt er ganz besonders die Thatsache hervor, dass Nichts dafür spricht, dass in Epithelien weisse Blutkörperchen vorkämen. Im zweiten Stadium, der rothen Hepatisation, wird bereits die Anwesenheit weisser Blutzellen beobachtet und zwar in bedeutend überwiegenderer Weise als die rothen, die in ebenso geringer Zahl sich schon im ersten Stadium vorfinden können. Es sei somit nicht denkbar, dass, wie Aufrecht meint, ein hämorrhagisches Stadium bei der Pneumonie intervenire; die rothe Farbe in diesem Stadium rührt von dem transsudirten Blutfaserstoff zum grösseren Theil aber von der noch immer bestehenden Hyperämie her. Inzwischen findet sich bereits ein weiterer Bestandtheil des Alveolarinhaltes ein, nämlich das Fibrinnetz, das aber immer mehr und mehr in Hintergrund tritt, je mehr die weissen Blutkörperchen sich vermehren, wobei die Hyperämie in gleichem Schritt mehr und mehr zurücktritt, und sich so dann das dritte Stadium der grauen Hepatisation einstellt. Dabei erscheinen Ueberreste von rothen Blutkörperchen und fettig degenerirte Epithelien in der Zellmasse eingeschlossen. Bei der Deutung dieser Vorgänge entscheidet sich U. zunächst nach gewonnener Ueberzeugung, dass das Lungenepithel als ein wahres continuirlich die Alveolen auskleidendes Epithel anzusehen ist, dahin, dass bei der Pneumonie dasselbe durchaus nicht activ an der Entzündung (Aufrecht) und den Entzündungsproducten (von Buhl) Theil nimmt, sondern sich passiv verhalte und zwar degenerative Processe eingehe. Diese haben ihren Grund theils in den durch das einleitende Oedem gesetzten, theils durch die bei der Pneumonie überhaupt vorherrschenden Ernährungsstörungen; zum grossen Theil aber werden sie durch das mechanische Moment, nämlich das Ablösen des Epithels durch die Exsudatmassen herbeigeführt. Dagegen ist die Anwesenheit der rothen und dann der weissen Blutkörperchen als Exsudatzellen das Wesentliche der Entzündung, die vollständig im Cohnheimschen Sinne aufgefasst, wogegen die von Buhl'sche Ansicht, dass sie sich aus Epithelien endogen entwickeln sollen, verworfen wird. Die Restitution erfolgt nach Zerfall des Exsudates durch Regeneration des Epithels, wie dies U. in einem citirten Falle nachzuweisen versucht. Dieser Fall betrifft eine überhaupt nur theilweise sich lösende zu grösserem Theil aber verkäsende Pneumonie. Er benutzt diesen Fall gleichzeitig um die Anschauung von Buhl's von der desquamativen Pneumonie zu entkräften, indem er die Sätze aufstellt: Eine Pneumonie kann sich lösen, sie kann zur Abscedirung oder Gangrän führen; eine genuine Pneumonie kann zur Phthisis führen in Folge einer Prädisposition der Gefässwände, wodurch gewissermaassen eine chronische Auswanderung weisser Blutzellen begünstigt wird. Dies substituirt U. für die etwas allgemein gehaltene Aussage, die dahin geht, dass dabei an eine besondere Beschaffenheit des Blutes, der Ernährungssäfte oder der Nerveneinflüsse (Niemeyer) zu recurriren wäre.

Die hypostatische Pneumonie stellt U. zwischen die croupöse und katarrhalische Pneumonie und vindicirt ihr, obzwar hier etwas unregelmässiger vertheilt, auch die drei Stadien der Entzündung (Oedem, Auftreten rother und dann endlich weisser Blutkörperchen). Demzufolge ist diese Art der Pneumonie ebenfalls unter die Entzündungen zu rechnen, zu deren Entstehung mechanische Kreislaufsstörungen nicht völlig abzusprechen wären. Nachdem nun U. noch die katarrhalische Pneumonie als eine

eigenartige Erkrankung in ihrem makroskopischen Verhalten geschildert, konnte er, besonders bei dem Umstande als dieselbe künstlich erzeugt werden kann (Durchschneidung der Vagi oder der Recurrentes oder durch Einführen von entzündungserregenden Fremdkörpern in das Lungenparenchym), den deutlichsten Nachweis liefern, inwiefern sich das Epithel bei Pneumonieen überhaupt verhalte. Er wählte nur die letzte Methode katarrhalische Pneumonie zu erzeugen, wobei er 1—2 pCt. Höllensteinlösung in den Mengen von $^1/_4$—$^1/_2$ Pravaz'scher Spritze benutzte. Hierselbst konnte nun U. ganz dasselbe nachweisen, wie bei der croupösen Pneumonie und es wurden somit hier die obigen Schlüsse und die Unhaltbarkeit der von Buhl'schen Anschauungen abermals nachgewiesen.

Endlich auch bei der chronischen Bronchopneumonie (käsige Pneumonie) konnte U. nachweisen, dass die Verkäsung durchaus nicht etwa als activer Process von Seiten des Epithels aufzufassen sei, sondern dass dieselbe eigentlich nur einen eigenartigen Verlauf der gewöhnlichen Entzündung darbiete, wobei es nicht nur zur Verfettung der Exsudatmassen sondern auch zu einer solchen der Epithelien komme und dieselbe also nichts anderes darstelle als einen aus der grauen Hepatisation hervorgehenden Vorgang. Sie stellt demnach durchaus nicht eine eigenartige Erkrankung der Lunge dar, sondern schliesst sich eben so innig an die croupöse Pneumonie an, wie die hypostatische und katarrhalische Pneumonie. Die Unterordnung dieser sämmtlichen Formen der acuten Entzündung der alveolären Räume der Lungen unter einen Begriff der Pneumonie, und der Nachweis der passiven Rolle der Epithelien bei dieser Erkrankung sind die Leitfäden der vorliegenden Arbeit. Eppinger.

4. Ueber Kalkausscheidung und Verkalkung. Von Lesser-Hirschberg. Inaugural-Dissertation. Breslau 1877.

Dies ist binnen kurzer Zeit die dritte unter Cohnheim's Aegide erschienene Arbeit, die zur Bestimmung hatte, zu untersuchen, in welchem Verhältniss der Kalk zum Haushalte des menschlichen Organismus zunächst in der Jugend und dann im vorgerückten Alter stehe. Die vorausgeschickten bekannten Thatsachen sind: Milch und Wasser sind zunächst jene Nahrungsmittel, durch die dem Organismus die grössten Mengen von Kalk zugeführt werden; der ungelöst erhaltene Theil des Kalkes wird als solcher mit den Fäces zum grössten Theil ausgeschieden; in Beziehung der Art und Weise, wie sich der Kalk im Kreislauf in Lösung erhalte, führt L.-H. zunächst die Hypothese, dass dies durch Anwesenheit freier Kohlensäure geschähe, ad absurdum und räumt jener, wonach Kalksalze in Form von Kalkalbuminaten gelöst im Kreislaufe sich vorfinden, mehr Wahrscheinlichkeit ein. Tritt ein Missverhältniss zwischen Albuminaten- und Kalkmengen ein, so muss eine Kalkablagerung stattfinden. Was die Bestimmung des eingeführten Kalkes anbelangt, so ist längst bekannt, dass derselbe zum Aufbau des Knochengerüstes nothwendig sei und, wie Weiske nachgewiesen, als wesentlicher Factor bei der Zellbildung fungirt. Der nicht verbrauchte Kalk wird theils durch den Darmkanal, theils durch die Nieren ausgeschieden, und es findet sich deswegen constant bei grösserer Zufuhr von Kalk eine reichlichere Menge desselben vor im Harne, als de norma. Hierbei wirken verschiedene Momente noch auf die Kalkabsonderung: im fieberhaften Zustande und noch

mehr bei Schwangeren nimmt die Kalkabsonderung ab, bei chronischen fieberlosen Erkrankungen dagegen ist sie vergrössert, ebenso bei reichlicherer stickstoffhaltiger Kost, und dann endlich, nach jenen Prämissen, müsste die Kalkausscheidung in jüngerem Alter viel geringer ausfallen als im höheren. Letztere Annahme unterzog L.-H. durch Kalkbestimmungen im Harne einer näheren Prüfung. Es wurden zunächst die Kalkbestimmungen (phosphorsaurer Kalk) bei 12 Individuen unter 20 Jahren, dann bei 6 Personen über 60 Jahren und endlich bei 6 Personen zwischen 20 und 60 Jahren gemacht, die sämmtlich unter gleiche Ernährungsbedingungen gesetzt waren; und da zeigte es sich, dass die Kalkausscheidung durchaus nicht von dem Alter des betreffenden Individuums bedingt ist; doch um einen endgiltigen Aufschluss über diese aller Voraussetzung zuwiderlaufende Beobachtung zu erhalten, müssten auch Analysen der Faeces gemacht werden.

Nun wendet sich L.-H. direct an die bekannten Formen der Verkalkungen nicht nur normal ausgebildeter und sonst kalkfreier Organe, sondern auch pathologischer Producte, wobei die Hypothese aufgestellt wird, dass wahrscheinlich eine Störung der Säftecirculation als veranlassendes Moment für die Kalkausscheidung von Kalksalzen aus dem Blute herangezogen werden muss, wobei die chemische Frage jener Hypothese noch einen grossen Spielraum übrig lässt. Jedenfalls aber ist es richtig, dass bei absonderlicher Ablagerung von Kalksalzen im Gewebe ein Rückschlag auf die Ausscheidung des Kalkes im Harne erwartet werden kann. In dieser Beziehung (atheromatöse Personen) stellt L.-H. Harnuntersuchungen an bei derartigen Leuten (12 Fälle) und fand, dass in der That hier die Kalkabsonderung im Harne verändert erscheint. Aehnlich dieser Beobachtung gälte es zu untersuchen, ob bei Rhachitis, die sich meistens mit Digestionsstörungen einleitet, effectiv der zugeführte Kalk zum Aufbau des Knochengerüstes fehlt oder ob er nicht verwerthet wird. Da in Bezug des Fehlens nie zu sehr und ohne Resultat nachgeholfen werden kann, so erscheint es in Bezug auf die Beantwortung der Frage nach Nichtverwerthung der Kalksalze interessant zu untersuchen, ob bei Rhachitis der nicht verwerthete Kalkimport als solcher im Harne vermehrt vorkomme und da blieben die Erfahrungen L.-H.'s, da er zu wenig Fälle zur Verfügung hatte, resultatlos. — Dass ein gesunder Organismus mit kräftiger Circulation nicht in der Lage ist zu Verkalkungen zu disponiren, beweisen die Versuche von Cohnheim und Maas, wo embolisirte und nachträglich verkalkte Periostlappen zur Resorption gelangten, wie auch die Versuche L.-H's., der Marmorstückchen in die arterielle Circulation brachte und nach bestimmter Zeit eine Verkleinerung derselben nachweisen konnte. Andererseits aber bringen eine gestörte Circulation oder vielmehr Abschwächung derselben, ob rein localer oder allgemeiner Natur bleibt sich gleich, wie z. B. bei der Atheromatose, oder das Darniederliegen der Knochenbildung und der Verdauung, wie bei der Rhachitis, ein quantitativ geändertes Verhalten des Kalkes zu den anderen Harnbestandtheilen hervor.

Eppinger.

VII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

22.

Ueber die Wirkungen der Platinverbindungen auf den thierischen Organismus.

Von

Dr. Frederic Kebler
aus Cincinnati.

Die Platinverbindungen sind hinsichtlich ihrer Wirkungen auf den thierischen Organismus bisher nur wenig untersucht worden. Diese wenigen, vor einigen Jahrzehnten ausgeführten Untersuchungen begnügen sich mit einer Schilderung der Symptome und einzelner pathologischer Leichenerscheinungen, welche an Thieren durch die Application des Platinchlorids oder dessen Doppelverbindungen mit Alkalien hervorgebracht werden, ohne auf eine genauere Deutung der Wirkungen einzugehen und, was ganz besonders hervorzuheben ist, ohne die in Folge der Aetzung an den Applicationsstellen auftretenden Veränderungen und die davon abhängigen Erscheinungen von solchen zu trennen, die von einer Wirkung auf bestimmte nervöse und muskulöse Organe oder Organelemente abhängig sind.

In den Versuchen von Höfer[1]) wird bei Injection von Platin- und Natriumplatinchlorid in den Magen von Kaninchen Gastroenteritis hervorgebracht ohne besondere Nebenerscheinungen. Viel werthvoller sind die Versuche von Gmelin.[2]) Er beobachtete beim Hunde nach Einverleibung von 0,72 Grm. Natriumplatinchlorid in den Magen neben Erbrechen und blutigen Durchfällen auch Lähmung der Ex-

1) Observations et recherches éxpérim. sur la platine etc. Paris 1841. Auch: Gaz. médicale. Nov. 1840.

2) Versuche über die Wirkung des Baryt, Strontian u. s. w. auf den thier. Organismus. Tübingen 1825.

tremitäten. Nach der Injection von 0,42 Grm. desselben Präparats in die Jugularvene eines Hundes stellten sich Krämpfe, dann schleimige, später blutige Durchfälle, welche beständig mit Erbrechen abwechselten, sowie äusserst beschleunigte Respiration und Tod ein. Magen, Dünndarm, Dickdarm, Mastdarm und Blase waren gleichmässig entzündet, die Schleimhäute dunkelroth, der Inhalt des Darmtractus flüssig und blutig.

Diese Erscheinungen deuten auf eine besondere Wirkung des Platins hin, da sie nicht von einer Aetzung der betreffenden Organe abgeleitet werden können. Ich machte es mir daher zur Aufgabe, die Wirkungen des Platins genauer zu untersuchen und die Ursache jener Veränderungen des Verdauungskanals, die man auch bei der Arsenvergiftung beobachtet, festzustellen.

Für derartige Versuche musste, wie es auch bei anderen schweren Metallen erforderlich ist, eine Verbindung gewählt werden, welche weder bei subcutaner Application eine Entzündung noch bei der Injection in die Venen eine Gerinnung des Bluts bedingt. Es sind solche Verbindungen, welche Eiweiss in neutralen oder alkalischen Lösungen nicht fällen. Dahin gehören die meisten neutralen und löslichen Doppelverbindungen der Metalle mit den Alkalien. Sie wirken an den Applicationsstellen, welche keine saure Reaction besitzen, nicht stärker reizend, als andere neutrale, lösliche und pharmakologisch indifferente Salze. Unter den Platinverbindungen genügt eine neutrale oder schwach alkalische Lösung des Natriumplatinchlorids, derselben Verbindung, welche Gmelin zur Injection in die Jugularvene verwendet hat, diesen Anforderungen vollkommen. Sie wurde in einfacher Weise durch Neutralisation von gewöhnlichem Platinchlorid ($2HCl, PtCl_4, 6H_2O$) mit kohlensaurem Natrium dargestellt und dann die Menge des Platins darin bestimmt. In der Regel wurden Lösungen verwendet, welche 0,050 Platin im C.-Ctm. enthielten. Doch fand bei der Injection in das Blut meist eine Verdünnung auf das doppelte oder dreifache Volum statt. An Säugethieren wurde ausschliesslich diese letztere Applicationsweise in Anwendung gezogen, da es darauf ankam, die Wirkungen möglichst rasch hervorzurufen, um sie von ihren Folgezuständen um so sicherer unterscheiden zu können. Die Resorption von dem Unterhautzellgewebe aus scheint sehr langsam von Statten zu gehen. Gmelin fand, dass 0,48 Grm. Natriumplatinchlorid einem Hunde subcutan beigebracht, ohne Wirkung blieben, während, wie oben bereits mitgetheilt ist, 0,42 Grm, in die Jugularvene eingespritzt unter jenen stürmischen Erscheinungen den Tod herbeiführten.

Versuche an Fröschen.

An diesen Thieren wirken Gaben von 5 Mgrm. Platin oft schon tödtlich. Die Wirkung betrifft die willkürlichen Muskeln einerseits und das centrale Nervensystem andererseits, wie die folgenden Versuche darthun, in denen die Application des Giftes ausschliesslich subcutan erfolgte. Sie sind nach aufsteigender Dosis geordnet.

I. Versuch. Mittelgrosse Rana esculenta.

4 h 26 m Injection von 3 Mgrm. Platin. Bald nach der Injection macht sich eine geringe Steigerung der allgemeinen Reizbarkeit bemerkbar.

4 h 55 m Auf Streichen des Rückens erfolgt krampfhafte convexe Krümmung des letzteren und Reflexschrei.

5 h — m Willkürliche Bewegungen etwas träge; Krümmung des Rückens und Reflexschrei wie vorhin, zugleich krampfhafte Streckung der Hinterbeine.

5 h 10 m Eigenthümliche Steifigkeit der Muskeln und abgeschwächte Reaction gegen inducirte Ströme. Nach Durchschneidung der Medulla hört der Reizzustand auf. Versuch beendet.

II. Versuch. Mittelgrosser Frosch.

4 h Injection von 3 Mgrm. Platin.

6 h Das Thier ist ein wenig matt.

8 h am folgenden Tage. Bedeutende Lähmungserscheinungen; die Muskeln reagiren schwach.

10 h Das Thier erscheint fast todt.

5 h Nm. Beginnende Erholung; das Thier kann sich ein wenig bewegen.

10 h am 3. Tage. Das Thier völlig gesund.

11 h Vm. Injection von weiteren 3 Mgrm. Platin. Es treten sehr starke Krämpfe auf, die einige Zeit andauern und sich von Zeit zu Zeit wiederholen. Die Muskelreaction sowohl bei directer Reizung wie vom Nerven aus abgeschwächt.

4 h 30 m Das Thier ist todt.

III. Versuch. Frosch.

6 h Nm. Injection von 5 Mgrm. Platin.

8 h am folgenden Tage. Ausgesprochene Paralyse.

12 h Das Thier kann sich aus der Rückenlage nicht umwenden.

3 h Nm. Muskelerregbarkeit nicht abgeschwächt; das Herz schlägt noch; es treten Krämpfe ein, auf die bald der Tod folgt.

IV. Versuch. Mittelgrosse R. temporaria.

4 h 27 m Injection von 6 Mgrm. Platin.

4 h 52 m Beginnende Muskellähmung. Von Krämpfen und den sie begleitenden Erscheinungen nichts zu bemerken.

5 h 15 m Athmung noch vorhanden; hier und da auch noch willkürliche Bewegungen. Muskeln reagiren auf starke Ströme noch prompt.

Weiter schreitet die Wirkung nur sehr langsam vorwärts. Am folgenden Morgen ist das Thier noch am Leben, geht aber im Laufe des Tages unter zunehmender Lähmung zu Grunde. Krämpfe wurden nicht beobachtet.

V. Versuch. Die Erscheinungen nach Injection von 10 Mgrm. Platin wie in Versuch III: fortschreitende Paralyse, Abschwächung der Muskelerregbarkeit und schliesslich Krämpfe. Die Herzthätigkeit erscheint wenig verändert.

VI. Versuch. Grosse R. esculenta.

4 h 28 m Injection von 12 Mgrm. Platin.
4 h 40 m Leicht vermehrte Reflexerregbarkeit.
4 h 43 m Beginnende Lähmung; krampfhafte Beugung des Rückens auf Streichen desselben und Strecken der Hinterbeine.
4 h 49 m Das Thier fast bewegungslos, tactile Reize bewirken krampfhaftes Strecken der Hinterbeine neben Krümmung des Rückens. Hier und da noch schwache willkürliche Bewegungen. Muskelerregbarkeit deutlich vermindert.
4 h 53 m Kein Strecken der Beine mehr, Athmung schwindet; unter zunehmender Lähmung geht das Thier zu Grunde.

VII. Versuch.

3 h — m Injection von 20 Mgrm. Platin.
3 h 20 m Das Thier ist sehr schwach, aus der Rückenlage wendet es sich nur bei starker Reizung um.
5 h 30 m Das Thier ist bewegungslos, Athmung oberflächlich.
5 h 45 m Es treten krampfhafte Zuckungen auf; die Lähmung nimmt zu. Muskelerregbarkeit abgeschwächt. Herzschlag noch kräftig.

VIII. Versuch. Mittelgrosse R. esculenta.

4 h 12 m Injection von 23 Mgrm. Platin.
4 h 25 m Erhöhte Reflexerregbarkeit. Auf Streichen des Rückens erfolgt convexe Krümmung desselben, sowie mitunter krampfhafte Streckung der Hinterbeine.
4 h 35 m Die Bewegungen werden viel träger und schwächer.
4 h 40 m Das Thier liegt fast bewegungslos.
4 h 48 m Plötzlich treten spontane krampfhafte Zuckungen anfallsweise ein, die sich in den folgenden Minuten, wenngleich schwächer werdend wiederholen; dann liegt das Thier wieder ganz bewegungslos.
4 h 56 m Zuckungen, an einer Vorderextremität beginnend, dann auf die andere, endlich auf beide Füsse übergehend. Allmählich werden sie schwächer und bleiben auf einzelne Muskelgruppen beschränkt. Unter zunehmender Lähmung geht das Thier zu Grunde.

IX. Versuch. Sehr grosse R. esculenta.

4 h 20 m Injection von 50 Mgrm. Platin.
4 h 28 m Verlauf wie in Versuch VIII. Erhöhte Reflexerregbarkeit, Krümmung des Rückens.

4 h 30 m Schwache Lähmungserscheinungen; auf krampfartiges Strecken der Hinterbeine Krümmung des Rückens.
4 h 40 m Zunehmende Lähmung.
5 h — m Thier bewegungslos. Rasche Abnahme der Muskelerregbarkeit. Plötzlich treten spontane krampfhafte Zuckungen ein, die aber viel schwächer sind als in Versuch VIII. Tod unter zunehmender Lähmung.

Die Symptome und die Reihenfolge, in der sie auftreten, gestalten sich demnach an Fröschen folgendermaassen:

Steigerung der allgemeinen Sensibilität; Trägheit der willkürlichen Bewegungen; Krümmung des Rückens auf Streichen desselben oder des Kopfes, zuweilen gleichzeitig Reflexschrei, krampfhaftes reflectorisches Strecken der Hinterbeine bei stärkerer tactiler Reizung; zunehmende Lähmung der willkürlichen Bewegungen; spontane krampfhafte Zuckungen der Extremitäten oder einzelner Muskelgruppen; abgeschwächte Muskelerregbarkeit; Bewegungslosigkeit; Tod.

Von diesen Erscheinungen fehlen die krampfhaften Zuckungen in dem Versuche an der R. temporaria. Die früh eintretende Muskellähmung scheint hier nicht die Ursache des Ausbleibens der Krämpfe zu sein, da sie nur einen mässigen Grad erreicht.

Das Platin erzeugt demnach an dieser Thierart eine Lähmung der willkürlichen Muskeln. Bevor aber diese einen höheren Grad erreicht hat, tritt Lähmung der willkürlichen Bewegung bis zur vollständigen Bewegungslosigkeit ein, so dass diese letztere von einer Einwirkung der Platinverbindung auf das centrale Nervensystem abgeleitet werden muss. Gleichzeitig erfahren die Centra der combinirten Körperbewegungen eine Erregung, die zu krampfhaften Zuckungen und selbst Convulsionen führt. Diese Wirkung ist mit der des Toxiresins und Digitaliresins zu vergleichen. Die Convulsionen treten nach diesen Stoffen ebenfalls meist erst auf, nachdem bereits sämmtliche willkürliche Bewegungen und theilweise auch die Reflexerregbarkeit geschwunden sind. Sie erreichen indess hier einen weit höheren Grad als bei der Platinwirkung.

Der Herzmuskel wird durch das Platin noch weniger afficirt als die willkürlichen Muskeln. Der Tod tritt ein, bevor das Herz nennenswerthe Veränderungen seiner Thätigkeit aufweist.

Versuche an Säugethieren.

Anders als bei Fröschen gestaltet sich die Platinwirkung an Säugethieren. Die directen Wirkungen auf die Muskeln kommen bei dieser Thierklasse unmittelbar gar nicht zur Wahrnehmung, indem

eine energische Lähmung der Unterleibsgefässe durch ihre Folgen schon nach solchen Platingaben zum Tode führt, welche auf jene genannten Organe noch keinen merklichen Einfluss ausüben. Der Zustand des Centralnervensystems gestaltet sich im Ganzen zwar ähnlich wie bei Fröschen, indessen ist er in Bezug auf seine Genese anders zu beurtheilen als dort. Bevor wir das Gesagte zu erweisen versuchen, mögen die folgenden Versuche die Erscheinungen der Platinwirkungen an Kaninchen und Hunden veranschaulichen.

X. Versuch. Kaninchen, mittelgross.

3 h 45 m Injection von 50 Mgrm. Platin in die Jugularvene.

4 h 20 m Das Thier liegt platt auf dem Bauche, wenn man es erhebt legt es sich sogleich wieder nieder.

4 h 45 m Reichliche flüssige Darmentleerungen, starke Harnentleerung; Ohren sehr blass und kalt; das Herz schlägt kräftig.

6 h 30 m Weitere Darmentleerungen; stärkere Paralyse.

Am nächsten Morgen wurde das Thier todt gefunden. Section: Magenschleimhaut mit Blut bedeckt, hier und da Ekchymosen; Mesenterialgefässe stark gefüllt, Eingeweide hyperämisch; im Darm eine grosse Menge flüssigen Inhalts.

XI. Versuch. Mittelgrosses Kaninchen.

3 h 30 m 25 Mgrm. Platin in die Jugularvene injicirt.

4 h 30 m Ohren kalt; das Thier träge und schwer in Bewegung zu setzen.

5 h 25 m Es liegt und kann nicht gut zum Stehen gebracht werden.

5 h 45 m Zunehmende Schwäche, Athmung verlangsamt, flüssige Darmentleerungen.

Am nächsten Morgen Zustand besser, bis auf die Schwäche.

Im Laufe des Tages mässige Darmentleerung.

Am Abend grosse Schwäche.

Am 3. Tage 10 h. Vm. leichte Krämpfe, ¼ h. darauf Tod. Muskeln reagiren gut. Magen und Darm hyperämisch.

XII. Versuch. Mittelgrosses Kaninchen.

10 h — m Vm. 40 Mgrm. Platin in die Jugularvene.

10 h 45 m Ohren kalt und blass. Beträchtliche Harnentleerung.

11 h bis 3 h 30 m Zunehmende Schwäche; reichliche flüssige Darmentleerungen.

Am folgenden Tage:

8 h — m Grosse Schwäche.

12 h — m Das Thier fast bewegungslos.

12 h 15 m Eigenthümliche Krämpfe. Die Vorder- und Hinterbeine werden heftig wie nach dem Takte auf- und niederbewegt (Schwimmbewegungen), dazwischen Opisthotonus; lebhafte peristaltische Bewegungen des Darms, so dass sie deutlich wahrgenommen werden können. Die krampfhaften Bewegungen werden allmählich schwächer.

12 h 45 m Tod.

Section: Die Muskeln reagiren unmittelbar nach dem Tode gut. Unterleibsorgane hyperämisch, Mesenterialgefässe gefüllt.

XIII. Versuch. Kleines Kaninchen.

10 h 30 m 25 Mgrm. Platin in die Jugularvene injicirt.
11 h 30 m Kalte Ohren, einige Schwäche.
Es folgen flüssige Darmentleerungen und Krämpfe wie im vorigen Versuche.
1 h 15 m Tod. Sectionsergebniss wie früher.

XIV. Versuch. Kleines Kaninchen.

11 h 30 m Injection von 25 Mgrm. Platin in die Jugularvene.
12 h — m Deutliche allgemeine Lähmungserscheinungen; flüssige Darmentleerungen; viel Harn.
3 h 45 m Schwimmbewegungen und Opisthotonus.
4 h 25 m Tod. Sectionsergebniss wie in den früheren Versuchen.

XV. Versuch. Hund von 10 Kilogramm Körpergewicht.

10 h 30 m Injection von 95 Mgrm. Platin in die Jugularis.
11 h — m Ziemlich reichliche, flüssige und blutige Darmentleerungen.
3 h 30 m Grosse Schwäche und Unruhe. Athmung langsam, oberflächlich.
3 h 45 m Weitere blutige Durchfälle. Das Thier versucht aufzustehen, kann aber nicht; eigenthümliche Unruhe in den Beinen.
4 h 45 m Der Bauch ist eingezogen; das Thier scheint grosse Schmerzen auszustehen, stösst Klagelaute aus und bewegt die Beine unruhig hin und her.
5 h — m Blutige Durchfälle und blutiger Harn.
5 h 15 m Tod.

Section: Die Muskeln reagiren unmittelbar nach dem Tode gut. Magenschleimhaut hyperämisch und ekchymotisch; der Darm der ganzen Länge nach mit Blut gefüllt; die Harnblase mit Ekchymosen bedeckt; Unterleibsorgane hyperämisch; Lungen sehr blass.

XVI. Versuch. Hund von 9 Kgrm. Körpergewicht.

4 h Injection von 46,5 Mgrm. Platin in die Jugularis.
5 h Flüssige, etwas blutige Darmentleerungen. Merkliche Schwäche.

Das Thier lebte 3 Tage, hatte flüssige blutige Darmentleerungen und einiges Erbrechen. Es wurde schliesslich getödtet. Bei der Section nur starke Hyperämie des Magens und Darmkanals.

XVII. Versuch. 14 Kgrm. schwerer Hund.

Es wurden 45 Mgrm. Platin in die Jugularvene injicirt. Während der nächsten 4 Tage hatte das Thier etwas flüssige Darmentleerungen und erbrach viel. Es wurde am 4. Tage getödtet. Das Sectionsergebniss wie im vorigen Versuche.

XVIII. Versuch. Hund von 14 Kgrm. Körpergewicht.

10 h 30 m Injection von 95 Mgrm. Platin in die Jugularis.
11 h — m Blutige Durchfälle, starke Harnentleerung. Das Thier wird schwach und apathisch.

12 h — m Blutige Darmentleerungen; der Bauch eingezogen; das Thier scheint grossen Schmerz zu empfinden.
2 h — m Wiederholte blutige Durchfälle und blutiger Harn. Das Thier kann nicht mehr aufstehen.
3 h 15 m Tod ohne Krämpfe.

Section: Die Muskeln reagiren unmittelbar nach dem Tode gut. Die Schleimhaut des Darms locker, mit Blut infiltrirt. Der Magen, die Nieren und Leber hyperämisch.

In allen Versuchen treten zunächst die Darmerscheinungen in den Vordergrund. Am Kaninchen bestehen sie in einfachen aber reichlichen Durchfällen. An Hunden enthalten die flüssigen Darmentleerungen fast stets und nach grösseren Gaben in bedeutender Menge Blut; dazu gesellt sich auch Erbrechen. Diesen Erscheinungen während des Lebens entspricht der Sectionsbefund. Die Schleimhaut des Magens und Darmkanals ist bei Kaninchen hyperämisch, zeigt aber sonst keine bemerkenswerthen Veränderungen. Bei Hunden erstreckt sich die Hyperämie ebenfalls auf die sämmtlichen Unterleibsorgane mit Einschluss der Nieren. Ausserdem hat aber die Schleimhaut des Verdauungskanals in weiter Ausdehnung tiefer greifende Veränderungen erlitten. Sie ist gelockert, erweicht, mit Blut infiltrirt; der Inhalt des Darms blutig. Auch an der Blase können Ekchymosen auftreten (Versuch XV). In den Versuchen an Hunden, in denen die Thiere nach kleineren Gaben einige Tage lebten und dann getödtet wurden (Versuch XVI und XVII), waren die Veränderungen des Darmkanals nicht so ausgesprochen. Sie bestanden in Erbrechen und flüssigen, in dem einen Falle etwas bluthaltigen Darmentleerungen, denen eine einfache acute Hyperämie der Magen- und Darmschleimhaut zu Grunde lag.

Bestimmte directe Veränderungen in anderen Organen liessen sich weder im Leben noch nach dem Tode mit Sicherheit nachweisen. Die Erregbarkeit der Muskeln war, wie die unmittelbar nach dem Tode vorgenommene Untersuchung ergab, in allen Fällen erhalten. Es konnten auch keine merklichen quantitativen Abweichungen constatirt werden. Was den Zustand des centralen Nervensystems betrifft, so entwickeln sich an beiden Thierarten bald nach der Application des Giftes allgemeine Lähmungserscheinungen, die sich anfangs nur in Apathie und grosser Schwäche äussern, allmählich zunehmen und einige Zeit vor dem Tode zu vollständiger Bewegungslosigkeit führen. Bei Kaninchen intercurriren ausserdem regelmässig krampfhafte Zuckungen, welche indess niemals den Charakter intensiver Convulsionen annehmen und immer erst kurze Zeit vor dem Tode auftreten. Es

fragt sich daher, ob sie wie bei Fröschen von einer directen Wirkung des Platins auf die entsprechenden Centraltheile des Nervensystems abhängig gemacht werden können.

Bevor indess diese Frage discutirt werden kann, ist es erforderlich, den Zustand der Kreislaufsorgane, wie er sich unter der Einwirkung des Platins gestaltet, näher zu untersuchen, ganz besonders in Rücksicht auf die Genese der beschriebenen Darmerscheinungen. Diese letzteren gleichen vollkommen jenen, welche für die Sepsin-[1]) und Arsenvergiftung so überaus charakteristisch sind. Auch hier treten nach der Injection der giftigen Agentien in das Blut bei Hunden während des Lebens Erbrechen und blutige Durchfälle auf, und die Section weist blutigen Darminhalt und verbreitete Ekchymosen nach. Für die Arsenvergiftung haben Böhm und Unterberger[2]) nachgewiesen, dass unmittelbar nach der Injection von wässriger Lösung der arsenigen Säure in eine Vene, eine Abnahme des Blutdrucks folgt, die so bedeutend werden kann, dass der letztere auf einen Werth herabsinkt, der geringer ist, als nach Halsmarkdurchschneidung. Diese Erscheinung hängt von einer vollständigen Lähmung der Unterleibsgefässe ab, die weder durch Reizung des Halsmarks noch des Nerv. splanchnicus zur Contraction veranlasst werden können. Böhm hält es daher mit Recht für wahrscheinlich, dass diese Gefässlähmung bei der Entstehung der Darmerscheinungen eine Rolle spiele. Da die letzteren bei der Platinvergiftung in derselben Weise auftreten, wie bei der Arsenvergiftung, so war es zunächst geboten, auch bei der ersteren das Verhalten des Blutdrucks zu untersuchen. Dazu diente die folgende Versuchsreihe.

Versuche über das Verhalten der Kreislaufsorgane.

Die Blutdruckversuche wurden an Kaninchen und Hunden in der gewöhnlichen Weise am Ludwig'schen Kymographion mit fortlaufender Papierabwicklung angestellt. Der Blutdruck wurde in der Carotis gemessen.

XIX. Versuch. Mittelgrosses Kaninchen, nicht curarisirt.

Zeit in Min.	Sec.	Blutdruck Mm. Hg	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen.
0	0	113	32	
0	36	113	32	Beginn der Injection von 23,3 Mgrm. Platin in die Jugularis.
1	50	113	31	Ende der Injection.
2	22	115	28	

1) Vgl. Anton Schmidt, Untersuchungen über das Sepsin; In.-Diss. Dorpat 1869. — 2) Dieses Arch. Bd. II. S. 89.

Zeit in Min.	Sec.	Blutdruck Mm. Hg	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen.
4	38	99	27	
5	10	101	34	Beginn einer neuen Injection von 46,6 Platin.
5	35	105	36	Ende derselben.
6	7	95	38	
8	35	103	37	
10	57	93	37	Weitere Injection von 23,3 Mgrm. Platin.
11	20	95	37	
11	30	99	29	Schwache Convulsionen.
11	35	91	40	
11	5	89	39	
11	36	105	30	Stärkere Convulsionen.
18	7	83	40	
23	0	64	40	
25	0	45	36	
27	0	41	—	Respiration gut.
30	0	33	—	Tracheotomie.
33	0	34	—	Erstickung durch Verschluss der Trachealcar
34	15	45	8	Trachealverschluss aufgehoben.
35	30	63	45	
38	30	41	45	
40	30	33	45	
44	30	23	44	
46	30	23	46	Erstickung wie vorher.
47	17	25	45	
48	17	19	44	
48	52	13	—	Tod.

XX. Versuch. Kaninchen, nicht curarisirt.

Zeit in Min.	Sec.	Blutdruck Mm. Hg	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen.
0	—	86	49	
0	37	80	45	Injection von 23,3 Mgrm. Platin in d. Juguh
2	2	80	48	
5	2	84	42	Tracheotomie.
8	30	98	37	
9	40	86	40	Neue Injection von 23,3 Mgrm. Platin.
12	16	86	42	
19	12	76	—	Convulsionen.
20	12	18	—	
22	12	6	—	Tod.

XXI. Versuch. Kaninchen, nicht curarisirt.

Zeit in Min.	Sec.	Blutdruck Mm. Hg	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen.
0	—	110	42	
1	48	90	43	Injection von 23,3 Mgrm. Platin in d. Juguh
2	41	84	51	
9	41	86	49	
13	41	76	47	Nochmals 23,3 Mgrm. Platin injicirt.
14	15	72	50	

Zeit in Min.	Sec.	Blutdruck Mm. Hg	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen.
19	15	68	44	
22	30	36	45	
26	10	56	47	Bewegungen.
34	10	34	46	
45	10	—	—	Weitere Injection von 12 Mgrm. Platin.
46	10	24	46	
49	10	16	45	
50	10	14	—	Pulse schwach, werden nicht verzeichnet.
52	10	12	—	
52	30	9	—	Tod.

XXII. Versuch. Hund von 12 Kgrm. Körpergewicht; sehr schwach curarisirt, so dass während des ganzen Versuchs schwache Bewegungen möglich sind.

Zeit in Min.	Sec.	Blutdruck Mm. Hg	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen.
0	—	118	23	
1	0	110	20	} Injection von 70 Mgrm. Platin in d. Jugularis.
2	12	112	22	
3	12	56	38	
4	12	48	29	
—	—	84	29	Bewegungen.
7	12	50	31	
8	12	60	29	
28	30	64	21	Weitere Injection von 70 Mgrm. Platin.
30	30	40	20	
30	15	82	16	
30	25	36	18	
30	40	78	13	
32	45	46	24	
34	45	30	18	
35	30	22	—	Tod.

In allen Versuchen sinkt der Blutdruck meist continuirlich, bis er so gering geworden ist, dass der Tod eintritt. Es kann gar kein Zweifel darüber bestehen, dass der Tod die Folge der Blutdruckerniedrigung ist. Es fragt sich nun, wie weit das Herz und wie weit die Gefässe bei der letzteren betheiligt sind. Ein Blick auf die Pulszahlen lehrt, dass diese letzteren bis kurz vor dem Tode trotz der enormen Verminderung des Blutdrucks keine wesentlichen Veränderungen aufweisen. Auch das übrige Verhalten des Herzens bietet keinen Grund zu der Annahme, dass es durch das Platin direct in seiner Thätigkeit verändert werde. Damit stimmt auch das Verhalten des Froschherzens überein. Selbst wenn eine entsprechend verdünnte Platinlösung mit ihm unmittelbar in Berührung gebracht wird, findet keine merkliche Einwirkung statt. Dasselbe negative Resultat ergaben die Versuche, in denen das isolirte Herz mit platinhaltigem Serum durchspült wurde. Es kann daher mit einiger Sicher-

heit angenommen werden, dass auch an Säugethieren tödtliche Gaben von Platin die Herzthätigkeit direct nicht beeinflussen. Jedenfalls ist das Sinken des Blutdrucks von einer Veränderung der letzteren nicht abhängig. Es kann sich vielmehr nur um eine Erweiterung der Gefässe handeln. —

Die folgenden Versuche liefern den Nachweis, dass das Platin eine periphere Lähmung der Gefässe hervorbringt, von der wahrscheinlich wie bei der Arsenvergiftung die Unterleibsgefässe ausschliesslich oder vorzugsweise betroffen werden. Diese Versuche sind in der Weise ausgeführt, dass an vollkommen curarisirten Thieren nach der Injection des Platins in die Venen mittelst spitzer, in das Halsmark eingesenkter Elektroden die Gefässnerven gereizt wurden. Die Vagi waren vorher durchschnitten worden, so dass sie bei der Halsmarkreizung keinen Einfluss auf das Herz ausüben konnten. Die Reizung der pulsbeschleunigenden Nerven ist bekanntlich ohne Einfluss auf den Blutdruck. In den folgenden Versuchen wurde nur im zweiten eine Steigerung der Pulsfrequenz durch die Reizung hervorgebracht.

XXIII. Versuch. Kaninchen, curarisirt, künstliche Respiration; Vagi durchschnitten; Elektroden im Halsmark; Inductionsstrom durch Nebenschliessung unterbrochen.

Zeit in Min.	Sec.	Blutdruck Mm. Hg	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen.
0	—	130	40	
0	36	130	45	Injection von 70 Mgrm. Platin.
1	42	130	45	
10	42	126	44	
12	42	106	45	
14	36	62	45	Reizung des Halsmarks während 81 Sec.
14	57	98	44	
15	30	54	42	
17	30	40	40	
19	50	30	37	Halsmarkreizung während 21 Sec.
20	11	34	—	
20	30	22	22	
22	45	16	—	Halsmarkreizung mit übereinander geschobenen Rollen.
22	50	14	—	
24	50	10	—	
24	40	—	—	Tod.

XXIV. Versuch. Kaninchen; Versuchsanordnung wie im vorigen Versuch.

Zeit in Min.	Sec.	Blutdruck Mm. Hg	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen.
0	—	144	54	
0	26	144	35	Injection von 40 Mgrm. Platin.
2	12	166	53	Halsmarkreizung, 16 Sec.
2	28	200	52	

Zeit in Min.	Sec.	Blutdruck Mm. Hg	Pulse in 10 Sec.	Bemerkungen.
3	28	180	50	
7	30	120	35	} Halsmarkreizung, 30 Sec.
8	30	116	35	
9	30	112	37	
10	14	64	31	} Halsmarkreizung, 26 Sec.
10	40	72	31	
10	50	54	33	
12	25	22	23	} Halsmarkreizung, 35 Sec.
13	25	23	29	
13	12	20	25	
13	25	14	—	
13	30	—	—	Tod.

Reizung des Halsmarks, die bald nach der Injection des Platins vorgenommen wird, bringt die gewöhnliche Blutdrucksteigerung hervor. Je mehr der Druck allmählich unter der Einwirkung des Platins sinkt, desto geringer wird der Einfluss, den die Reizung auf ihn ausübt, bis schliesslich, wenn die Druckhöhe eine sehr geringe geworden ist, eine Steigerung derselben überhaupt nicht mehr oder wenigstens nicht in nennenswerther Weise zu Stande kommt. Es kann sich daher nur um eine Lähmung der Muskeln oder peripheren Nervenendigungen der Gefässe handeln. Welche von diesen Theilen dabei betroffen werden, lässt sich auf Grund der vorliegenden Untersuchungen nicht sicher entscheiden. Da die glatten Muskeln der Darmwandung durch das Platin nicht gelähmt werden, wie das Auftreten lebhafter peristaltischer Bewegungen kurz vor dem Tode beweist (Versuch XII), so ist eine solche Muskelwirkung an den Gefässen von vorne herein unwahrscheinlich; es ist vielmehr an eine curareartige Wirkung auf die Endigungen der Gefässnerven zu denken.

Auf Grund dieser Versuchsergebnisse kann mit einiger Sicherheit angenommen werden, dass die Gefässwirkung die hauptsächliche Ursache aller an Säugethieren zur Beobachtung kommenden Erscheinungen der Platinvergiftung ist, namentlich der Veränderungen des Verdauungskanals, die von einer hochgradigen Stauung des Bluts in den Unterleibsgefässen abhängig gemacht werden müssen. Aber auch die Erscheinungen im Gebiete des centralen Nervensystems können als Folgen der Gefässerweiterung aufgefasst werden. Der niedrige Blutdruck und die Anhäufung des Bluts in den Unterleibsorganen, sind mit einer mangelhaften Blutzufuhr zu anderen Körpergebieten verbunden und erzeugen zunächst Apathie und Schwäche, schliesslich ausgesprochene Lähmung. Indess kann eine directe Wirkung des Platins auf das Centralnervensystem, ähnlich wie sie bei Fröschen zur Beobachtung kommt, nicht mit Sicherheit ausge-

schlossen werden. Namentlich lassen sich die an Kaninchen auftretenden Convulsionen nicht ohne Weiteres von den Veränderungen des Kreislaufs abhängig machen. Vielleicht sind bei der Genese aller dieser Erscheinungen verschiedene Momente gleichzeitig mitwirkend: directe Wirkung des Platins auf das centrale Nervensystem, mangelhafte Ernährung dieser Theile durch ungenügende Blutzufuhr, nicht nachweisbare Abschwächung der Muskelerregbarkeit.

Ueber die Dosirung des Platins an Säugethieren gibt die folgende Zusammenstellung eine Uebersicht.

Versuchs-Nummer.	Thierart.	Grösse des Thieres.	Dosis in Mgrm. Pt.	Dosis in Mgrm. für 1 Kgrm. Thier.	Erfolg und Ausgang.
X.	Kaninchen.	Mittelgross.	50	25	Tod nach spätestens 15 h.
XI.	desgl.	desgl.	25	12	Tod nach 42 h.
XII.	desgl.	desgl.	40	20	„ „ 27 h.
XIII.	desgl.	Klein.	25	16	„ „ 2¾ h.
XIV.	desgl.	desgl.	25	16	„ „ 5 h.
XV.	Hund.	10 Kgrm.	95	9,5	„ „ 6¾ h.
XVI.	desgl.	9 „	46,5	5,2	Durchfälle, Erbrechen.
XVII.	desgl.	14 „	45	3,2	Durchfälle, Erbrechen.
XVIII.	desgl.	14 „	95	6,8	Tod nach 4¾ h.

Die tödtliche Gabe beträgt bei Hunden nicht unter 5—6 Mgrm., bei Kaninchen wahrscheinlich nicht unter 10 Mgrm. Platin für 1 Kgrm. Thier.

Unter den Versuchen von Böhm und Unterberger, welche der Letztere mittheilt [1]), finden sich drei, in denen die arsenige Säure Hunden in ganzer Gabe in die Venen injicirt wurde, ohne dass gleichzeitig Blutdruckversuche oder andere Eingriffe stattfanden. Nach 6 Mgrm. arseniger Säure (= 4,6 Mgrm. Arsen) pro Kgrm. Thier trat Schläfrigkeit, Erbrechen und Schwäche der Hinterbeine ein; am anderen Morgen war das Thier munter. In den beiden anderen Versuchen wurde der Tod durch 9 und 9,5 Mgrm. arseniger Säure (= 6,8 und 7,2 As) pro Kgrm. Thier in 4 und 3 Stunden herbeigeführt.

Das Platin ist demnach nicht weniger giftig als das Arsen. Es scheint sogar eine merkwürdige Uebereinstimmung in der Grösse der tödtlichen Gabe stattzufinden.

Die Wirkungen des Platins lassen sich in Kürze folgendermaassen zusammenfassen:

1. Es lähmt an Fröschen in erster Linie die Centra der willkürlichen Bewegungen und erzeugt einen Zustand der Reizung in

1) Ueber die Wirkung der arsenigen Säure u. s. w. Inaug.-Diss. Dorpat 1873. S. 53, 57 u. 58.

n Centren der spontanen, krampfartigen Bewegungen. Die Erreg-
.rkeit der willkürlichen Muskeln wird bedeutend vermindert, ohne
3 zum Tode gänzlich zu erlöschen. Der Herzmuskel erleidet bis
m Tode keine nachweisbaren Veränderungen.

2. An Säugethieren tritt von vorne herein eine Lähmung der
:fässe in den Vordergrund, deren Sitz ein peripherer ist und deren
·sache vielleicht in einer curareartigen Wirkung auf die Endi-
ngen der Gefässnerven zu suchen ist. Das Erbrechen, die ein-
:hen und blutigen Durchfälle, die Hyperämie der Unterleibsorgane,
e Ekchymosen auf der Magen- und Darmschleimhaut und an der
ase sind als Folgen der Gefässveränderung anzusehen, und wenig-
:ns theilweise auch die Erscheinungen Seitens des Centralnerven-
stems.

VIII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Strassburg.

23.

Ueber die Wirkungen des Bleis auf den thierischen Organismus.

Von

Erich Harnack,

Assistent am pharmakologischen Institut und Privatdocent an der Universität Strassburg.

I. Einleitung.

Die Kenntniss von den pharmakologischen Eigenschaften einzelner in praktischer Hinsicht besonders wichtigen schweren Metalle und von dem Verhalten dieser Substanzen im thierischen Organismus ist bisher verhältnissmässig wenig gefördert worden und auf einer relativ niedrigen Stufe stehen geblieben. Dennoch bedarf es nicht erst des Hinweises darauf, dass gerade die Gruppe der schweren Metalle ein für die pharmakologische Forschung besonders lohnendes und viel versprechendes Gebiet werden dürfte. Die Metalle sind überall weit leichter nachweisbar und nehmen überhaupt im thierischen Organismus einen weit mehr stationären Charakter an, als die Pflanzenstoffe, welche theils rasch zersetzt theils bald aus dem Körper wieder ausgeschieden werden. Die Wirkung, welche das Metall auf die Organe des Körpers ausübt, ist daher auch eine weit mehr bleibende, nachhaltigere, während die Wirkung der Pflanzenstoffe ebenso rasch schwindet, als der Pflanzenstoff aus dem Körper wieder ausgeschieden, resp. innerhalb desselben zersetzt, zerstört wird. Dazu kommt noch das hohe praktische Interesse, welches sich an einzelne Metalle sowohl in therapeutischer als auch in toxikologischer Hinsicht knüpft.

Für die pharmakologische Forschung gewinnen eine hervorragende Bedeutung die Verbindungen, welche die Metallsalze mit den Eiweisskörpern eingehen, weil man dieselben vorzugsweise als

diejenigen Verbindungsformen ansieht, in welchen das Metall in den Organismus aufgenommen wird und innerhalb desselben circulirt. Andererseits liegt aber in der Leichtigkeit, mit welcher die Metallsalze feste Verbindungen mit den Eiweisskörpern eingehen, zum grossen Theile auch die Schwierigkeit für die pharmakologische Untersuchung. Dass unsere Einsicht in Betreff der Wirkungen, welche die schweren Metalle [1]) auf den Organismus ausüben, noch eine relativ so wenig geklärte ist, beruht, wie ich bereits gelegentlich einer früheren Mittheilung [2]) betont habe, wesentlich auf dem Umstande, dass bei den bezüglichen Untersuchungen grösstentheils *einfache Metallsalze*, also Präparate angewendet wurden, die eine sehr ausgesprochene Affinität zu den Albuminaten besitzen. Die Versuchsresultate sind daher, welche Applicationsstelle man auch wählen mag, unsicher und geben namentlich über die Allgemeinwirkung der Metalle (im Gegensatz zu der localen Veränderung der Applicationsstelle), auf deren Erforschung es doch vorzugsweise ankommt, keinen brauchbaren Aufschluss. Führt man ein *einfaches lösliches Metallsalz in grösserer Menge* irgendwo in den Körper ein, so wird es sich an der Applicationsstelle mit dem lebenden Eiweiss zu einer festen Verbindung vereinigen und dadurch einen Theil des Gewebes abtödten, functionsunfähig machen, kurz eine Localwirkung erzeugen, die je nach Umständen verschieden heftig sein kann, so dass wir sie entweder als adstringirende oder als ätzende, zerstörende bezeichnen. Jedenfalls wird die eingeführte Metallverbindung an der Applicationsstelle festgehalten, und ist die locale Reizung heftig genug, so kann sie z. B. bei Einführung in den Magen und Darm, durch die hochgradige Entzündung den Tod herbeiführen.

Das sind die sogenannten *acuten Metallvergiftungen*, mit Unrecht als solche bezeichnet, weil es sich hier eigentlich nicht um eine specifische Metallwirkung, sondern um die perniciösen Folgen der Einwirkung eines local ätzenden Stoffes handelt, so dass sich diese „acuten Metallvergiftungen" von einer Vergiftung mit beliebigen anderen Aetzstoffen nicht wesentlich unterscheiden. Ist die locale Reizung nicht heftig genug, oder betrifft sie ein minder lebenswichtiges Organ, so wird das zerstörte Gewebe abgestossen u. s. w., und die Wirkung ist damit beendet. Die Mengen des Metalls, welche dabei *ins*

1) Wenn hier und im Folgenden von der „Wirkung eines Metalls" die Rede ist, so ist damit selbstverständlich nur die Wirkung derjenigen unter seinen Verbindungen gemeint, die im thierischen Organismus nicht ungelöst bleiben.

2) „Ueber die Wirkung der Emetica auf die quergestreiften Muskeln." Dieses Archiv. Bd. III. S. 47.

Blut resorbirt werden, sind viel zu geringe, als dass es zu einer acuten Allgemeinvergiftung durch das Metall kommen könnte.

Führt man dagegen kleine Mengen des Metallsalzes in den Organismus ein, so tritt eine erhebliche Localwirkung nicht ein, die kleinen Mengen des gebildeten Metallalbuminats lösen sich wohl wieder auf und können unter Umständen ins Blut aufgenommen werden. In welcher Weise nun auch die Resorption vor sich gehen mag, so sind jedenfalls bei einmaliger Einführung die Mengen zu geringe, um Wirkungen vom Blute aus zu veranlassen: wiederholt man aber die Einführung genügend oft, so häuft sich schliesslich im Laufe der Zeit soviel Metall im Körper an, als erforderlich ist, um Allgemeinwirkungen in demselben hervorzurufen; es tritt eine sogenannte chronische Metallvergiftung ein.

Wie es dazu kommt, ob es sich dabei wirklich um eine Anhäufung grösserer Mengen des Metalls im Körper handelt, oder ob nur das genügend lange Zeit hindurch fortgesetzte Circuliren minimaler Metallmengen im Körper die Wirkungen veranlasst, diese Frage muss zunächst unentschieden bleiben.

Auch zu therapeutischen Zwecken, in den Fällen, in welchen man eine Allgemeinwirkung des Metalls zu benutzen sucht, kann diese Absicht bei Anwendung der bisher üblichen Metallpräparate nur durch sehr häufige Darreichung ganz kleiner Dosen erreicht werden, und selbst in diesen Fällen treten bisweilen locale Wirkungen an der Applicationsstelle auf, die oft sehr störend sein können. Man hat daher in neuerer Zeit mehrfach versucht, Metallpräparate herzustellen, welche neutrale oder alkalische Eiweisslösungen nicht fällen und daher keine localen Wirkungen am Orte der Application hervorrufen. So hat man z. B. für die subcutane Injection an Stelle des Sublimats verschiedene Doppelsalze des Quecksilbers (Quecksilberchlorid-Chlornatrium; Quecksilberjodür-Jodkalium-Chlorsaures Kalium; Quecksilberjodid-Jodkalium; Quecksilberjodid-Jodnatrium etc.) vorgeschlagen, die jedoch keine Vorzüge vor den einfachen Salzen zu besitzen scheinen; auch mit Quecksilberalbuminatlösung, Quecksilberpeptonen und Eisenalbuminatlösung sind bereits therapeutische Versuche angestellt worden. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, dass das Bestreben, zweckmässige, für die Praxis brauchbare Metallpräparate herzustellen, eine bedeutende Zukunft für sich hat.

Da aber die Metallpräparate, mit denen wir es bisher in der Technik, in der Therapie u. s. w. zu thun haben, mit vereinzelten Ausnahmen durchweg einfache Metallverbindungen sind, so

erklärt es sich leicht, warum eine sogenannte acute Metallvergiftung stets auf der Lokalwirkung beruht, während die Allgemeinwirkung des Metalls nur in einer chronischen Vergiftung ihren Ausdruck findet, d. h. warum es bisher unmöglich war, eine acute Allgemeinvergiftung durch ein beliebiges schweres Metall hervorzurufen.

Auf die chronischen Metallvergiftungen hat sich deshalb von jeher ein ganz besonderes Interesse gerichtet, weil diese eben die einzige Möglichkeit bieten, Allgemeinwirkungen von Seiten des Metalls zu beobachten und Schlüsse in Bezug auf die Natur der Letzteren zu ziehen. Die bei der chronischen Vergiftung zu Tage tretenden Erscheinungen gestatten jedoch auf die eigentliche Wirkung des Metalls keinen oder doch nur einen ganz unsicheren Schluss; denn man ist ausser Stande zu beurtheilen, wie weit die unmittelbar beobachteten Symptome nähere oder entferntere Folgezustände der eigentlichen Wirkung sind, man ist nicht im Stande, die letztere mit einiger Sicherheit zu localisiren.

Dem entsprechend sind die Anschauungen über die Allgemeinwirkung der Metalle überhaupt sehr verschiedene: entweder sucht man dieselbe bei allen Metallen auf eine gemeinsame Ursache zurückzuführen, nämlich auf die durch die Veränderung des Gesammt-Eiweisses im Körper entstehende „allgemeine Ernährungsstörung“, und sieht die einzelnen krankhaften Erscheinungen lediglich als Folgezustände dieser „Ernährungsstörung“ an, oder aber man nimmt (auf Grund der grossen Verschiedenheit dieser Erscheinungen bei den verschiedenen Metallvergiftungen) an, dass jedem Metalle specifische Wirkungen auf besondere Theile des Organismus zukommen. Im letzteren Falle ist man aber bisher genöthigt zu Theorien seine Zuflucht zu nehmen, die durchaus in der Luft stehen, weil eben aus den Symptomen der chronischen Vergiftung auf die Wirkung des Metalls selbst nicht sicher geschlossen werden kann, weil das Verhältniss zwischen Ursache und Wirkung sich nicht einmal mit einiger Wahrscheinlichkeit klarstellen lässt. Welchen Trugschlüssen man dabei ausgesetzt ist, beweist z. B. die Thatsache, dass man den Kupferverbindungen eine Allgemeinwirkung auf den Organismus ganz abgesprochen hat, während dieselben eine sehr ausgesprochene und intensive Wirkung auf alle quergestreiften Muskeln des Körpers ausüben. Dass die praktisch gebräuchlichen einfachen Kupfersalze keine chronische Vergiftung herbeiführen, liegt eben augenscheinlich nur daran, dass das Kupfer in dieser Form applicirt nicht resorbirt werden kann.

Auch da wo die chronische Metallvergiftung in sehr exquisiten und charakteristischen Symptomen zu Tage tritt, ist es doch nicht möglich aus den letzteren mit einiger Sicherheit zu folgern, welcher Art die eigentliche Wirkung des Metalles ist und auf welche Theile des Organismus sie sich in erster Linie erstreckt: daher z. B. die so verschiedenen Hypothesen, die zur Erklärung des bei der chronischen Bleivergiftung zu Tage tretenden Symptomencomplexes aufgestellt worden sind. Während die Einen der Ansicht sind, dass die Wirkung des Bleis vor Allem die glatten und quergestreiften Muskeln betrifft, meinen die Anderen, dass die Wirkung lediglich oder doch vorzugsweise auf nervöse Gebilde sich erstreckt.

Es ist daher unmöglich, klarere Anschauungen über die pharmakologischen Eigenschaften irgend eines schweren Metalles zu gewinnen, wenn es nicht gelingt, eine acute Allgemeinvergiftung von Seiten des Metalles herbeizuführen, d. h. ohne dass störende Nebenwirkungen auftreten, innerhalb ganz kurzer Zeit diejenige Menge des Metalles ins Blut zu bringen, welche zur Erzeugung der Wirkung erforderlich ist. Dieser Forderung kann aber durch die gewöhnlichen Metallpräparate nicht entsprochen werden; denn vom Magen oder vom Unterhautzellgewebe aus lassen sich eben so grosse Mengen auf einmal nicht ins Blut einführen, und ins Blut direct kann man Substanzen, welche Fällungen verursachen, nicht injiciren. Bei Versuchen, welche mit der Absicht angestellt werden, die Allgemeinwirkungen, welche das Metall im thierischen Organismus hervorbringt, zu ermitteln, ist demnach die erste Bedingung die Herstellung eines Präparates, welches den folgenden Anforderungen entsprechen muss: es muss den Eiweisskörpern gegenüber möglichst indifferent sein, d. h. es darf Eiweiss in neutraler und alkalischer Lösung nicht fällen, es darf ferner ausser dem Metall keine andere stark wirkende Substanz enthalten und es muss endlich zur directen Injection ins Blut geeignet, also leicht löslich, möglichst neutral und durch Alkalien oder kohlensaure Alkalien nicht fällbar sein.

Diesen Anforderungen entsprechen bei einzelnen Metallen gewisse Doppelsalze derselben mit Natrium, und es gelang mir mit Hülfe dieser Präparate die Allgemeinwirkungen des Kupfers und Zinks näher zu untersuchen und zu localisiren (l. c.). Das Nämliche ist nach den soeben veröffentlichten Untersuchungen von Kebler beim Platin der Fall.

Anders dagegen verhält sich die Sache beim **Blei.** Das Stu-

dium der Wirkungen dieses Metalls bildet den Gegenstand der vorliegenden Untersuchungen, die ich im Folgenden mittheilen will.

II. Versuche mit Bleidoppelsalzen und mit Bleialbuminatlösung.

Bei den oben erwähnten früheren Untersuchungen hatte ich unter anderen Metalldoppelsalzen auch mit einer Lösung von unterschwefligsaurem Bleioxyd-Natrium einige Versuche an Fröschen angestellt und dabei beobachtet, dass diese Lösung selbst in relativ grossen Gaben kaum irgend welche Wirkung hervorrief: ich glaubte daher, dass der Frosch dem Blei gegenüber verhältnissmässig immun sei. Bei Beginn meiner Säugethierversuche mit dem Präparate zeigte sich jedoch sehr bald, dass das letztere zu Thierversuchen überhaupt unbrauchbar ist; die Lösung des Bleidoppelsalzes wird nämlich wie alle Bleisalzlösungen durch kohlensaure und fixe Alkalien gefällt. Bei Injection von 3 C.-Ctm. der Lösung (= 0,1 PbO) in die Jugularvene eines Kaninchens trat daher unmittelbar der Tod unter Muskelzittern, Krämpfen mit heftigem Schreien, Respirationsstockung und Herzlähmung ein. Bei wiederholter subcutaner Injection liess sich an einem Kaninchen binnen acht Tagen zwar eine Vergiftung erzeugen (der bezügliche Versuch wird weiter unten mitgetheilt werden), aber an den Injectionsstellen starb das Gewebe ab und in Folge der phlegmonösen Entzündung, die ja bei Kaninchen nicht zur Eiterung im eigentlichen Sinne des Wortes führt, trat Höhlenbildung unter der Haut mit starker blutig-wässriger Infiltration des Gewebes und Verfärbung der blossgelegten Muskeln ein. Der Versuch war somit nicht rein. Bei Fröschen endlich wurde augenscheinlich nur ein kleiner Theil der injicirten Substanz resorbirt. Erst bei Injection einer relativ bedeutenden Menge traten Wirkungen auf, die sich in allgemeiner Lähmung äusserten und binnen 24 Stunden zum Tode führten.

Ein gleiches ungünstiges Resultat ergaben meine Versuche, eine für Thierexperimente brauchbare Bleialbuminatlösung zu erhalten.

Es dürfte von Interesse sein hier zu bemerken, dass Mitscherlich (6)[1]) schon im Jahre 1836 bei seinen Untersuchungen über die Wirkung des Bleiacetats die Nothwendigkeit erkannte, die betreffenden Versuche an Thieren mit Lösungen anzustellen, welche keine local ätzende Wirkung auf die Applicationsstelle ausüben. Mitscherlich selbst stellte

---

1) Die hinter den Eigennamen stehenden Zahlen beziehen sich auf die entsprechenden Nummern des am Schlusse befindlichen Literaturverzeichnisses.

daher einige Versuche mit einer Lösung von Bleialbuminat in Essigsäure bei Kaninchen an; auf das Resultat derselben komme ich unten nochmals zurück. Es ist eigenthümlich, wie diese an sich so richtige Idee Mitscherlich's in den späteren Experimentaluntersuchungen, die über diesen Gegenstand angestellt wurden, so gänzlich unbeachtet blieb.

Ich hatte die Erfahrung gemacht, dass man sich um die Wirkungen des Kupfers bei Thieren hervorzurufen, ebenso gut auch wie der Doppelsalzlösung einer Lösung des Kupferalbuminats in kohlensaurem Natron bedienen und diese direct ins Blut injiciren könne. Das Bleialbuminat löst sich dagegen in kohlensauren Alkalien nicht, in Natron ist es löslich, wird aber beim Neutralisiren dieser Lösung mit Kohlensäure sofort wieder ausgefällt. Die Lösung des Bleialbuminats in Säuren kann zur Injection ins Blut nicht verwandt werden, und vom Magen aus ist die Resorption eine viel zu langsame; die Lösung des Bleialbuminats im Eiweissüberschuss endlich ist eine zu verdünnte, d. h. sie enthält zu wenig Metall, um sie mit Vortheil bei Thierexperimenten verwenden zu können.

Es blieb daher nur noch übrig an gewisse metallorganische Verbindungen des Bleis zu denken: da jedoch den Kohlenstoffverbindungen der Metalle an und für sich nicht diejenigen Wirkungen zukommen, die wir als „Metallwirkungen" zu bezeichnen pflegen, so konnte der Zweck nur dann erreicht werden, wenn die betreffende Substanz innerhalb des Organismus zerstört und die Verbindung des Bleis mit dem Kohlenstoff aufgehoben wurde. Ausserdem musste die Substanz den oben genannten Anforderungen entsprechen. Unter den bisher dargestellten metallorganischen Verbindungen des Bleis schien mir das Bleitriäthyl, welches in chemischer Hinsicht noch am genauesten untersucht worden ist, die besten Aussichten zu gewähren, eine Voraussetzung, welche der Erfolg in der That bestätigte.

III. Darstellung und Eigenschaften des essigsauren Bleitriäthyls und Verhalten desselben im thierischen Organismus.

Die Verbindungen des Bleis mit Alkoholradicalen, zuerst von Loewig[1]) dargestellt, sind später namentlich von Klippel[2]) eingehender untersucht worden. Von den verschiedenen Salzen des Bleitriäthyls wählte ich als das für meinen Zweck voraussichtlich

1) Loewig, Journal f. prakt. Chemie. Bd. 60. S. 304.
2) Klippel, Journ. f. prakt. Chemie Bd. 81. S. 287.

geeignetste das essigsaure aus, weil dieses zu den am leichtesten löslichen gehört, ohne doch andererseits so zerfliesslich zu sein, wie z. B. das ameisensaure Salz.

Die Darstellung des Präparats geschah, im Wesentlichen nach einem von Klippel angegebenen Methode in folgender Weise: Das Bleiradical wurde gewonnen, indem eine fein gepulverte Legirung von drei Theilen Blei und ein Theil Natrium mit Jodäthyl in einem mit Rückflusskühler verbundenen Kolben gekocht, das überschüssige Jodäthyl abdestillirt und der feste Rückstand wiederholentlich mit Aether ausgezogen wurde. Durch Behandeln der ätherischen Lösung mit alkoholischer Silbernitratlösung wurde sodann das Radical in das salpetersaure Salz übergeführt, und die vom metallischen Silber abgegossene Lösung bis zur Trockne verdampft. Aus dem in wenig Alkohol gelösten salpetersauren Salze wurde durch Schütteln mit alkoholischer Kalilauge die Base in Freiheit gesetzt, letztere durch Vermischen mit viel Wasser gefällt in ätherische Lösung übergeführt und an Essigsäure gebunden. Nach Abdestilliren des Aethers hinterbleibt das essigsaure Bleitriäthyl als ölige Masse, die im Exsiccator zur Krystallisation gebracht und durch Umkrystallisiren aus Aether-Alkohol gereinigt wurde.

Die Verbindung krystallisirt in langen schneeweissen Nadeln, die in Wasser, Alkohol und Aether löslich sind und beim Stehen an der Luft zerfliessen; über Schwefelsäure lässt sie sich monatelang unzersetzt aufbewahren. Wie das Bleiradical selbst und alle Verbindungen desselben, besitzt auch das essigsaure Salz einen höchst charakteristischen unangenehmen Geruch, welcher an den des Petroleumäthers erinnert aber stechender ist als dieser. Beim Abdampfen mit rauchender Salpetersäure wird die Substanz sehr leicht oxydirt, und beim darauffolgenden Glühen hinterbleibt Bleioxyd; für sich erhitzt schmilzt die Verbindung und verflüchtigt sich unter Zersetzung und Ausstossen weisser Dämpfe von stechendem Geruch. Die wässrige Lösung des Salzes trübt sich bei längerem Stehen, indem sich feine weisse Wolken, wahrscheinlich von kohlensaurem Blei, bilden; dabei nimmt zugleich der bezeichnete charakteristische Geruch an Intensität mehr und mehr zu.

Die Ausbeute war bei meinen beiden ersten Darstellungsversuchen eine relativ geringe, bei der dritten Darstellung wurden jedoch aus 24 Gramm Blei, 8 Gramm Natrium und ca. 50 Gramm Jodäthyl mehrere Gramme reinen essigsauren Bleitriäthyls erhalten.

Zur völligen Sicherstellung der Reinheit meines Präparates wurde eine Bleibestimmung ausgeführt, die folgendes Resultat ergab:

0,2748 Substanz, bei 100° getrocknet, mit verdünnter Schwefelsäure übergossen, mit rauchender Salpetersäure behandelt, verdampft und geglüht, hinterliessen:

0,2354 $PbSO_4$ = 0,1608 Pb = 58,51 pCt. Pb.

Für die Formel: $Pb(C_2H_5)_3.C_2H_3O_2$ berechnet: 58,64 pCt. Pb.

Um nun zur Besprechung der Bleiwirkungen überzugehen, liegt mir vor Allem der Beweis ob, dass das essigsaure Bleitriäthyl wirklich im thierischen Organismus unter Aufhebung der Blei-Kohlenstoffverbindung zersetzt wird, dass es also gelingt, durch Einführung dieses Salzes in das Blut allgemeine Bleiwirkungen hervorzurufen.

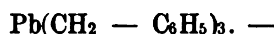
Dieser Beweis stützt sich namentlich auf zwei Momente: erstens auf die Untersuchung des Harns. Unter meinen zahlreichen Versuchen ist es in keinem Falle möglich gewesen, unzersetztes Bleitriäthyl im Harn nachzuweisen, obgleich sich dasselbe, wenn vorhanden, mit Leichtigkeit isoliren und nachweisen lässt. Zum Beweise desselben stellte ich folgenden Versuch an: eine Quantität Harn wurde mit einer ganz geringen Menge des Bleitriäthylacetats versetzt, der alkalisch gemachte Harn mit Aether ausgeschüttelt, die ätherische Lösung mit einer Spur Essigsäure versetzt und verdunstet. Aus dem Rückstande schieden sich im Trockenapparate die feinen Krystallnadeln aus, in denen sich das Blei auf die oben angegebene Weise leicht nachweisen liess.

Dagegen gelang es in vielen Fällen, im Harn der mit dem Bleiradicalsalz vergifteten Thiere Blei, natürlich in den entsprechend kleinen Mengen, nachzuweisen. Der Nachweis gelingt vollkommen sicher, wenn grössere Mengen Harn auf einmal in Arbeit genommen werden können; nur bei relativ geringen Harnquantitäten entziehen sich die darin enthaltenen Bleimengen selbst dem qualitativen Nachweise.

Aus 530 C.-Ctm. Kaninchenharn liess sich z. B. eine wenn auch zur Wägung noch nicht hinreichende Menge Schwefelblei gewinnen, die auf dem Filter gesammelt, ausgewaschen und zu den bekannten Reactionen benutzt werden konnte: es wurden deutliche Niederschläge von schwefelsaurem und chromsaurem Blei erhalten. Aus 3½ Litern Harn von einem Kaninchen, welches 45 Tage hindurch im Ganzen 0,3 essigsaures Bleitriäthyl subcutan erhalten hatte, konnten 0,0077 Gramm Blei gewonnen werden; aus nahezu 3 Litern Hundeharn 0,0034 Blei. Es war letzteres etwa die Hälfte des während 34 Tagen gesammelten Harns; in dieser Zeit waren dem Thiere im Ganzen 0,385 essigsaures Bleitriäthyl zugeführt worden. Die Untersuchung des Harns geschah in diesen Fällen derart, dass der Harn durch Einleiten von Chlor zersetzt, dann verbrannt, aus der Lösung der Asche in Salpetersäure das Blei durch Schwefelwasserstoff ausgefällt, und das Schwefelblei in schwefelsaures Blei übergeführt wurde. Es werden somit nur relativ geringe Mengen des Bleis im Harn ausgeschieden; die Fäces habe ich auf ihren Blei-

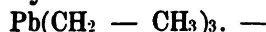
halt nicht untersucht, wohl aber einzelne Organe, in welchen ebenfalls nz geringe Mengen Blei nachgewiesen werden konnten.

Um noch einen weiteren Beweis dafür zu liefern, dass das Bleidical im Organismus zersetzt wird, stellte ich den Versuch an, ein leitribenzyl herzustellen, eine Verbindung, deren Darstellung sher allerdings noch nicht versucht worden ist. Von der Voraustzung ausgehend, dass die muthmassliche Structur dieser Verbinıng:



$$Pb(CH_2 - C_6H_5)_3. -$$

rjenigen des Bleitriäthyls:



$$Pb(CH_2 - CH_3)_3. -$$

nz analog sein müsse, hoffte ich dieselbe auf gleiche Weise, mlich durch Behandeln der Blei-Natrium-Legirung mit Chlorbenzyl halten zu können. Wenn diese Verbindung im thierischen Orgasmus zersetzt wurde, so war es denkbar, dass das Benzyl im Harn Form von Hippursäure auftreten würde, was sich an Hunden mit ppursäure-freiem Harn leicht hätte nachweisen lassen mit Betzung der von Bunge und Schmiedeberg[1]) angegebenen Meɔde. Es gelang mir jedoch bei dem Darstellungsversuche nicht ı bleihaltiges Radical zu gewinnen, vielmehr erhielt ich einen ırtigen Körper, das Product der Einwirkung von Natrium auf ılorbenzyl, welches, wie von Cannizzaro und Rossi[2]), sowie n Limpricht[3]) nachgewiesen, grösstentheils aus dem Kohlenısserstoffe Dibenzyl ($C_{14}H_{14}$) besteht. Es scheint demnach auf esem Wege die Darstellung eines Bleitribenzyls nicht zu gelingen.

Das zweite Moment aber, auf welches sich der Beweis für die rsetzung des Bleiradicals im Organismus stützt, ist die Art und eise des Ablaufs der Wirkung, wie sie sich bei allen Verchsthieren gezeigt hat.

Injicirt man einem Thiere die Lösung des Bleitriäthylsalzes ·ect ins Blut, so treten zunächst unmittelbar nach der Injection wisse Erscheinungen auf, die ohne Frage auf die Wirkung der ınzen Verbindung bezogen werden müssen und die eine unvernnbare Aehnlichkeit mit den Wirkungen der sogenannten anästheenden Substanzen besitzen. Es handelt sich dabei um eine Art rkose, um Störungen und Stockungen der Respiration, Affectionen : psychischen Sphäre u. s. w. Diese Erscheinungen gehen jedoch, nentlich wenn man einige Minuten hindurch künstliche Respiration

1) Bunge u. Schmiedeberg, Dieses Archiv. Bd. VI. S. 233 ff.

2) Cannizzaro u. Rossi, Annal. d. Chem. u. Pharm. 121. S. 250 ff.

3) Limpricht, Annal. d. Chem. u. Pharm. 139. S. 303 ff.

einleitet, sehr rasch vorüber und machen einem scheinbar völlig normalen Zustande des Versuchsthieres Platz. Dieser Zustand, in welchem sich meist keinerlei abnorme Erscheinungen geltend machen, dauert oft einige Stunden an: dann tritt allmählich eine Reihe von charakteristischen Erscheinungen auf, deren Intensität sich je nach der Grösse der gereichten Dosis nun mehr und mehr steigert. Diese letzteren Symptome auf die Wirkung des Bleiatoms zurückzuführen sind wir um so mehr berechtigt, als sich, wie sich zeigen wird, die Parallele zwischen ihnen und den bei der chronischen Bleivergiftung beobachteten krankhaften Erscheinungen verhältnissmässig leicht ziehen lässt.

Das rasche Verschwinden der Erscheinungen, welche von der Wirkung der ganzen Verbindung abhängig sind, sowie der späte Eintritt der Bleiwirkungen nach stundenlangem Andauern eines völlig normalen Zustandes des Versuchsthieres ist sehr charakteristisch, und die Erklärung dafür erscheint nicht schwer. Der erstere Umstand beweist, dass die Verbindung im Organismus sehr rasch zerstört wird und zu existiren aufhört, während die zweite Beobachtung darauf hindeutet, dass längere Zeit vergeht, bis das Metall an den Ort, von welchem aus es die spezifischen Wirkungen hervorruft, hingelangt.

Dafür sprechen auch die Resultate einiger mit Kupferalbuminat von mir an Thieren angestellten Versuche, über welche ich an dieser Stelle eine kurze Mittheilung machen will. Injicirt man einem Kaninchen in die Jugularvene eine Auflösung von Kupferalbuminat in kohlensaurem Natron von bestimmtem Kupfergehalt, und zwar so viel, dass die Menge etwa 0,012 CuO entspricht, so treten im Laufe der nächsten Stunden gar keine abnormen Erscheinungen ein. Dann erst beginnen die charakteristischen Zeichen der Muskellähmung sich einzustellen, und das Thier geht wenige Stunden darauf zu Grunde. Injicirt man grössere Quantitäten der Lösung in den Magen, so tritt bei Hunden (nach 9 C.-Ctm. der Lösung = 0,09 CuO) heftiges wiederholtes Erbrechen und später auch Durchfall ein, während beim Kaninchen (nach 7½ C.-Ctm. der Lösung = 0,075 CuO) etwa ¼ Stunde nach der Injection Erregungserscheinungen auftreten, welche mit dem Bilde der Apomorphinwirkung ganz übereinstimmen. Dass übrigens ein Theil des Kupferalbuminats im Magen rasch zersetzt wird, geht bereits aus den Beobachtungen von Bielicki[1]) u. A. hervor. Auf diese Ver-

1) Vgl. Bielicki, Quaedam de metallorum albuminatibus eorumque effectu ad organism. animal. Diss. in. Dorpat 1853.
Mitscherlich, Müller's Archiv. 1837. S. 91.
Pereira's Handbuch d. Heilmittellehre. bearb. v. Buchheim. Leipzig 1846. Bd. I. S. 745.

hältnisse näher einzugehen liegt jedoch dem Gegenstand der vorliegenden Mittheilung zu fern.

Es kann nach Allem dem Obigen kein Zweifel mehr darüber obwalten, dass man völlig berechtigt ist, diejenigen Erscheinungen, welche in der oben charakterisirten dritten Periode nach Einführung des Bleitriäthylsalzes in den thierischen Organismus auftreten, als Bleiwirkungen aufzufassen. Eine Verwechselung mit den Bleitriäthylwirkungen ist gar nicht möglich, da dieselben sowohl in Bezug auf ihre Eigenartigkeit als auch in zeitlicher Hinsicht scharf von einander abgegrenzt sind.

IV. Die Wirkungen des Bleis auf den thierischen Organismus.

Die an verschiedenen Thiergattungen von mir angestellten Versuche haben ergeben, dass sich die Wirkung des Blei's vorherrschend auf zwei Gebiete im Organismus erstreckt: auf die quergestreiften Muskeln einerseits und auf verschiedene nervöse, vorzugsweise motorische Apparate andererseits. Die Wirkung, soweit sie sich auf die ersteren bezieht, gibt sich in einer Lähmung, die auf die letzteren in einer Reizung kund. Zu weitaus den meisten der bei der chronischen Bleivergiftung am Menschen beobachteten Symptome lassen sich aus den Erscheinungen der acuten allgemeinen Bleivergiftung wichtige und interessante Parallelen ziehen.

Der Beweis für diese Behauptungen soll aus den im Folgenden mitzutheilenden Resultaten meiner Thierversuche zu führen versucht werden. Die beiden genannten Hauptmomente der Bleiwirkung treten jedoch bei den verschiedenen Thiergattungen in sehr verschieden ausgesprochener Weise hervor: es dürfte daher zweckmässig sein, zunächst die Wirkungsbilder an den einzelnen Thiergattungen gesondert zu betrachten. Von meinen zahlreichen Protokollen werde ich nur hie und da, wo es besonders nöthig erscheint, eins oder das andere mittheilen.

1. Die Bleiwirkung an Fröschen.

Bei Fröschen wirkt bereits eine Dosis von zwei Milligrammen Bleitriäthylacetat letal, und zwar vergehen bei mittleren Dosen (von zwei bis fünf Milligrammen) mehrere Stunden bis zum letalen Ende, während nach Injection grösserer Dosen (von sieben bis fünfzehn Milligrammen) die Wirkung ungemein rasch abläuft. Das Wirkungsbild ist bei diesen Thieren, was die unmittelbar ins Auge fallenden Symptome anlangt, ein relativ einfaches und wird

wohl am Besten durch die beiden folgenden Versuchsprotokolle geschildert.

a) Mittelgrosse Rana esculenta.

Zeit:	
11 h 55 m	Injection von 5 Mgrm. essigsaurem Bleitriäthyl. Gleich nach der Injection zeigt sich eine grosse Unruhe des Thieres: dasselbe springt rastlos umher und macht beständig kräftige Streckbewegungen der hinteren Extremitäten.
12 h 3 m	Das Thier hat sich beruhigt und liegt still. Die Reflexerregbarkeit ist bereits erheblich reducirt.
12 h 5 m	Das Thier liegt bewegungslos in der Rückenlage. Die Athembewegungen sind nur noch sehr schwach.
12 h 7 m	Keine Athmung mehr sichtbar. Leise fibrilläre Zuckungen, besonders an den Rumpfmuskeln. Rückenlage unverändert, auf Reize noch ganz schwache Reflexbewegungen.
12 h 12 m	Die Körpermuskeln reagiren noch prompt auf Reize mit dem inducirten Strome.
12 h 18 m	Die Muskelerregbarkeit beginnt namentlich in den hinteren Extremitäten schwächer zu werden. Die Erregbarkeit der Muskeln nimmt nun rasch mehr und mehr ab: durch Reizung des Rückenmarks kommt es zu keinem Tetanus der Muskeln der hinteren Extremitäten, nur einzelne Contractionen mit längeren Pausen abwechselnd werden während der Reizung ausgeführt. Bei Reizung mit starken Strömen macht sich eine Nachwirkung und langsamere Lösung der Contraction, sowie eine gewisse Steifigkeit der Muskeln geltend.
12 h 25 m	Die Muskeln reagiren nur noch sehr schwach. Das Herz wird blossgelegt: dasselbe ist völlig gelähmt und mit dunklem Blute gefüllt.

Bis zum absoluten Erlöschen der Reizbarkeit, namentlich der Rumpfmuskeln, vergehen noch einige Stunden. Die Muskeln werden nicht vollkommen todtenstarr, bleiben aber auch nicht ganz schlaff, sie sind blass und eigenthümlich verfärbt.

---

b) Grosse Rana temporaria.

12 h — m	Injection von 5 Mgrm. essigsaurem Bleitriäthyl. Gleich nach der Injection grosse Unruhe u. s. w., wie oben.
12 h 6 m	Die Reflexerregbarkeit ist erheblich verringert.
12 h 10 m	Das Thier ist ruhig geworden und liegt bewegungslos auf dem Bauche.
12 h 12 m	Der Frosch liegt bewegungslos in der Rückenlage.
12 h 15 m	Die Muskelerregbarkeit beginnt abzunehmen.
12 h 19 m	Die Muskelreaction, besonders in den hinteren Extremitäten, sehr träge. Die Erregbarkeit sämmtlicher Körpermuskeln nimmt nun rasch mehr und mehr ab: charakteristisch ist hier noch mehr wie bei a) die lange Dauer der Nachwirkung bei Reizung

der Muskeln mit sehr starken Strömen und der eigenthümliche halbstarre Zustand des Muskels.

12 h 25 m Die freigelegten Muskeln des Oberschenkels reagiren nicht mehr auf die stärksten Ströme. Die Muskeln sind nicht vollkommen todtenstarr, aber auch nicht ganz erschlafft, dabei blass und verfärbt.

Bis zur absoluten Lähmung aller Rumpfmuskeln vergehen noch 1 bis 2 Stunden.

Aus diesen Versuchen ergibt sich Folgendes: die unmittelbar auf die Injection folgende Aufregung des Thieres ist lediglich eine Folge der Schmerzempfindung, durch die locale Reizung an der Applicationsstelle bedingt. Die subcutane Injection der völlig neutralen Lösung des Bleiradicalsalzes ruft auch bei Säugethieren sehr heftige Schmerzempfindung hervor.

Die sehr rasch sich einstellende Aufhebung der willkürlichen und reflectorischen Bewegungen muss als eine Wirkung der ganzen Verbindung angesehen werden. Es handelt sich dabei um eine Lähmung aller Theile des centralen Nervensystems, eine Wirkung, die derjenigen des Alkohols, Chloroforms, Chlorals u. s. w. vollkommen analog ist.

Dann aber beginnt allmählich eine Einwirkung auf die Substanz der quergestreiften Muskeln, die in einer verhältnissmässig rasch fortschreitenden Lähmung der letzteren besteht. Es ist in hohem Grade wahrscheinlich, dass wir es dabei mit einer Wirkung des Blei's zu thun haben, was sich übrigens mit Sicherheit aus den unten mitzutheilenden Beobachtungen an Kaninchen ergibt: dafür spricht auch schon die Thatsache, dass die Muskellähmung nicht von dem Orte der Injection aus sich zu verbreiten beginnt, wie es z. B. bei der Injection eines Kupferdoppelsalzes oder einer Apomorphinlösung der Fall ist; hat man das Bleitriäthylsalz an einer Seite des Rumpfes injicirt, so beginnt die Muskellähmung ziemlich gleichzeitig in beiden hinteren Extremitäten. Daraus folgt, dass es nicht die Substanz selbst ist, welche die Muskeln lähmt, wo sie mit ihnen in Berührung kommt, sondern dass dieselbe erst im ganzen Körper sich vertheilt und innerhalb desselben wahrscheinlich zersetzt wird. Dass es sich in der That um eine Wirkung auf die Muskeln selbst, nicht etwa um eine Affection der Endapparate der motorischen Nerven handelt, das lässt sich mit voller Sicherheit darthun: so lange die Muskeln überhaupt noch reizbar sind, erhält man durch Reizung des Nervenstammes durchaus keine schwächere Zuckung als durch directe Muskelreizung.

An der allgemeinen Muskellähmung betheiligt sich natürlich auch der Herzmuskel, und zwar letzterer relativ früh, so dass das Herz schon gelähmt stille steht, ehe noch die Erregbarkeit der Körpermuskeln vollständig erloschen ist. Wie bei allen muskellähmenden Giften, so vergeht auch hier bis zum Eintritt der absoluten Lähmung sämmtlicher Körpermuskeln relativ lange Zeit; nur bei Injection sehr grosser Dosen (von sieben bis fünfzehn Milligrammen) nimmt die Wirkung ungemein rasch an Intensität zu, und der letale Ausgang tritt schon im Verlaufe etwa einer halben Stunde ein. Ausserdem lässt sich wahrnehmen und geht auch aus den beiden oben mitgetheilten Versuchsprotokollen hervor, dass die Muskellähmung bei rana temporaria schneller eintritt und rascher an Intensität zunimmt als bei rana esculenta. Dieses verschiedene Verhalten der beiden Froscharten gegenüber der Einwirkung von Muskelgiften scheint, soweit meine Beobachtungen reichen, ein ganz durchgehendes und charakteristisches zu sein.[1])

Die durch die Injection des Bleitriäthylsalzes bei Fröschen hervorgerufene Muskellähmung hat jedoch etwas Eigenthümliches an sich. Wie bekannt, lassen sich diejenigen Substanzen, welche die Erregbarkeit der quergestreiften Muskeln vernichten, im Allgemeinen in zwei Gruppen eintheilen, indem dieselben entweder den Muskel dadurch lähmen, dass sie ihn todtenstarr machen, wie z. B. das Coffeïn, oder indem sie den Muskel gleichzeitig völlig erschlaffen und den Eintritt der Todtenstarre ebenso unmöglich machen, wie den der physiologischen Thätigkeit. Zur letzteren Gruppe gehören z. B. die Kupfer- und Zinkdoppelsalze, das Apomorphin und andere.

Wie aus den oben mitgetheilten Versuchsprotokollen hervorgeht, ist die äussere Beschaffenheit des durch die Injection von Bleitriäthylsalz gelähmten Muskels sehr eigenthümlicher Art. Der Muskel ist weder todtenstarr noch auch völlig erschlafft: er ist eigenthümlich steif, halb contrahirt, blass und verfärbt. Welche Ursachen dieser Erscheinung zu Grunde liegen, lässt sich a priori nicht mit Sicherheit angeben: wahrscheinlich handelt es sich dabei um eine specifische Folge der eigenartigen Wirkung, welche das Blei auf die Muskelsubstanz ausübt, indem es das Zustandekommen einer vollständigen Todtenstarre verhindert und dieselbe nur in geringem Grade eintreten lässt.

---

1) Vgl. Schmiedeberg, Ueber die Verschiedenheit der Coffeïnwirkung an Rana temporaria L. und Rana esculenta L. Dieses Archiv. Bd. II. S. 62 ff.

Jedenfalls erschien es aus diesem und aus anderen Gründen angezeigt, die Veränderung, welche der Froschmuskel durch das Blei erleidet, in ihrem Wesen und in ihren Ursachen einer genaueren Analyse zu unterziehen. Um für diese Untersuchung einige Directiven zu gewinnen, stellte ich zunächst myographische Versuche mit dem durch Einführung von Bleitriäthylacetat in den Organismus vergifteten Froschmuskel an. Ich theile im Folgenden einen solchen Versuch mit.

c) Grosse Rana temporaria.

Alle grösseren Gefässe des rechten Oberschenkels werden doppelt unterbunden, zwischen den beiden Unterbindungsstellen der ganze Schenkel durchschnitten und mit Hülfe des M. gastrocnemius und des N. ischiadicus das bekannte Nerv-Muskelpräparat hergestellt. Es werden nun einige Normalcurven mit Hülfe eines Marey'schen Myographions an die berusste Trommel eines Ludwig'schen Kymographions angeschrieben. Die Reizung geschah durch Inductionsschläge (Helmholtz'scher Schlittenapparat, Grove'scher Becher, Schlüsselunterbrechung mit Quecksilbernäpfchen). Folgende Grenzen liessen sich feststellen:

Bei 16 Ctm. R.-A. noch Oeffnungs- und Schliessungszuckung.

Bei 17—25 Ctm. R.-A. nur noch Oeffnungszuckung.

Bei 26 Ctm. R.-A. keine Zuckung mehr.

Nunmehr wird der Frosch mit drei Milligrammen Bleitriäthylacetat vergiftet. — Nach etwa $1^1/_2$ Stunden sind an dem Thiere keine Bewegungen mehr wahrzunehmen. Es wird nun aus dem linken Schenkel in ganz gleicher Weise wie oben ein Nerv-Muskelpräparat hergestellt. Dasselbe zeigt am Myographion Folgendes:

Bei 16 Ctm. R.-A. überhaupt keine Zuckung mehr.

Die Oeffnungszuckung ist viel schwächer als die Schliessungszuckung. Der Muskel ermüdet weit leichter als im normalen Zustande, indem schon nach wenigen Schlägen die Höhe der Curve erheblich abnimmt; nach einer Ruhepause sind die ersten Curven wieder weit höher. Die Form der Curve ist ebenfalls verändert: der Unterschied betrifft lediglich den absteigenden Schenkel, der weit weniger steil zur Abscisse verläuft, vielmehr die letztere unter sehr spitzem Winkel trifft.

Ein gleiches Resultat ergaben die übrigen analogen Versuche, und zwar gleichgiltig, ob dieselben am normalen oder am curarisirten Muskel angestellt wurden; im letzteren Falle wurden die Elektroden selbstverständlich direct an den Muskel applicirt.

Wenn auch diese Versuche nur als vorläufige, orientirende bezeichnet werden können und verhältnissmässig primitiver Art sind, so gaben sie doch einigermassen die Richtung an, welche die weitere Untersuchung einzuschlagen hatte, indem sie eine erhebliche Verringerung der Leistungsfähigkeit, namentlich einen viel rascheren Eintritt der Ermüdung des Muskels bei

anfänglich nicht so sehr verringerter Erregbarkeit erkennen liessen. Mehr lässt sich zunächst aus diesen Versuchen nicht schliessen, namentlich gestattet die oben beschriebene Veränderung der Form der Muskelcurve gar keinen Schluss zu ziehen, weil die nämliche Art der Veränderung durch eine sehr grosse Zahl von verschiedenen und verschieden wirkenden pharmakologischen Agentien bedingt wird.

Für die weitere Untersuchung erwuchs nun die Aufgabe, die Veränderungen, welche der unter dem Einfluss des Bleis stehende Froschmuskel in Bezug auf seine Leistungsfähigkeit gegenüber dem normalen Muskel erleidet, eingehender zu prüfen. Es musste zu dem Zweck eine Methode gewählt werden, welche gestattete an dem mit Blei vergifteten überlasteten Muskel die Hubhöhe und den Ablauf der Ermüdung so genau als möglich zu beobachten und mit den entsprechenden Verhältnissen am normalen Muskel zu vergleichen. In Betreff dieser Punkte konnte meine Untersuchung auf den Resultaten fussen, welche die Muskelphysiologie durch eine Reihe von Untersuchungen in neuerer Zeit gewonnen hat.

Das von mir in Anwendung gebrachte Verfahren war ganz analog demjenigen, durch welches es Kronecker[1]) gelang, die Gesetze der Ermüdung für den unter bestimmten Bedingungen arbeitenden Froschmuskel festzustellen. Die Aufgabe bestand demnach darin, den überlasteten Muskel in gleichen Zeitintervallen mit gleich starken maximalen Inductionsschlägen, und zwar entweder nur Oeffnungs- oder nur Schliessungsschlägen zu reizen. Da es mir nur darauf ankam, den vergifteten Muskel in Bezug auf die bezeichneten Verhältnisse mit dem normalen zu vergleichen, so war es genügend, eine bestimmte Combination der willkürlich veränderlichen äusseren Bedingungen zu wählen, welche sich aber in beiden Versuchsreihen gleich bleiben musste. Unter den hierbei möglichen zahlreichen Combinationen ist die soeben angegebene die einfachste. Zur Lösung dieser Aufgabe liess ich mir einen Apparat construiren, wie ihn Tiegel[2]) beschrieben und zu seinen im hiesigen physiologischen Laboratorium angestellten Untersuchungen benutzt hat. Die Anordnung dieses und der übrigen Apparate entsprach im Wesentlichen derjenigen, wie sie Tiegel[3]) benutzt und in dem von ihm gegebenen Schema dargestellt hat.

1) Kronecker. Sitzungsber. d. kgl. sächs. Ges. d. Wissensch. Bd. XXIII. Math.-physik. Klasse (1871). S. 690 ff.
2) Tiegel, Pflüg. Archiv. Bd. XII. (1876). S. 133 ff.
3) Tiegel. Sitzungsber. d. kgl. sächs. Ges. d. Wissensch. Bd. XXVII. Math.-physik. Klasse (1875). S. 86 ff.

Ein nach dem Principe des Helmholtz-Pflüger'schen Muskelhebels ıstruirter, sehr leicht gearbeiteter Doppelhebel trug die aus Stahlleln verfertigten Schreibstifte, mittelst deren der Muskel seine Zuckung die berusste Trommel eines Ludwig'schen Kymographions anschrieb. n Gang der Trommel regulirte der nämliche Elektromagnet, welcher Oeffnung und Schliessung der Capillarcontacte besorgte, indem er rch eine einfache Hebelvorrichtung dem Foucault'schen Regulator der ommel sprungweise halbe Umdrehungen zu machen gestattete, durch lche die Trommel jedesmal um ein gleiches kleines Stück vorrückte; mittelbar darauf verzeichnete der Muskel seine Zuckung.

Mit Hülfe dieser Anordnungen liessen sich am normalen Muskel i Anwendung von maximalen Reizen die Kronecker'schen Erldungsgesetze constatiren: ich kann in dieser Hinsicht auf bennte Thatsachen verweisen.

Die Veränderungen, welche der Froschmuskel durch die Einrkung des Bleis erleidet, liessen sich mit Hülfe dieser Versuchsordnung in klarer, unzweideutiger Weise erkennen. Es stellte h heraus, dass durch das Blei der Muskel zunächst durchaus nicht fähig gemacht wird Contractionen auszuführen, dagegen derart rändert wird, dass er durch seine eigene Thätigkeit gemein rasch, unvergleichlich viel schneller als der rmale Muskel ermüdet, erschöpft wird.

Die Beobachtungen, welche zu diesem Schlusse führen, sind gende: ist die Bleiwirkung eine schwache, so erhält man von m Bleimuskel bei der beschriebenen Versuchsanordnung von vorn rein das nämliche Bild, wie von einem normalen Muskel, der reits einige hundert Zuckungen ausgeführt und dann eine kurze it geruht hat. Die beiden folgenden Holzschnitte zeigen dies ıtlich.

Fig. 1.

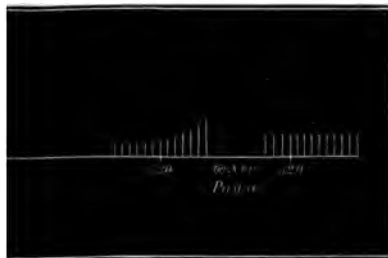
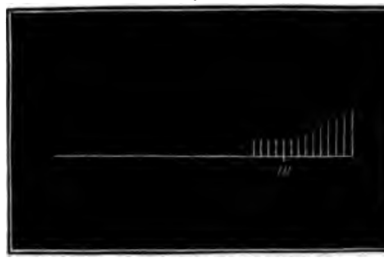


Fig. 2.

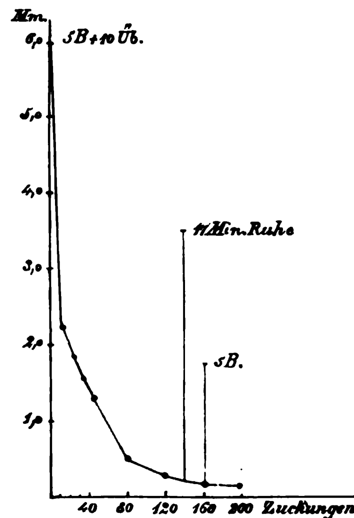


Figur 1 ist einem Versuch entnommen, welcher am normalen erlasteten Muskel mit maximalen Reizen in Intervallen von 2 cunden ausgeführt worden war. Nach 323 Zuckungen war die ckungshöhe in dem bekannten gradlinigen Abfall von $6^1/_2$ auf 4 Mm. herabgesunken, dann ruhte der Muskel 60 Secunden. Die

ersten Zuckungen nach dieser Pause sind erheblich höher, aber schon bei der sechsten Zuckung ist die Höhe wieder die dem Abfall der Ermüdungslinie entsprechende. Es ist dies das gewöhnliche Bild bei mässig ermüdeten Muskeln nach einer Ruhepause.[1])

Genau dasselbe Bild erhält man nun, wie Figur 2 zeigt, von vorneherein an dem unter schwacher Bleiwirkung stehenden Muskel. Die Vergiftung geschah hier wie in allen Fällen dadurch, dass dem Frosch einige Zeit vor Herstellung des Muskelpräparats eine Quantität Bleitriäthylsalz subcutan injicirt wurde. Die erste Zuckung ist von normaler Höhe, aber jede folgende schon um ein bedeutendes kleiner; etwa von der achten Zuckung an geschieht der Abfall erst allmählicher, und zwar in einer nach der Abscisse zu leicht convexen Linie. Gibt man dem Muskel dann eine Ruhepause, oder hängt die Ueberlastung ganz als Belastung an, so ist bei Beginn der Reizungen das Bild wieder genau dasselbe, so dass sich z. B. der Versuch, aus welchem der obige Abschnitt (Fig. 2) entnommen ist, durch nebenstehende Curve wiedergeben lässt:

Fig. 3.



Zum Vergleich diene die nachstehende Curve (s. S. 171), welche dem betreffenden Versuch am normalen Muskel (Fig. 2) entspricht:

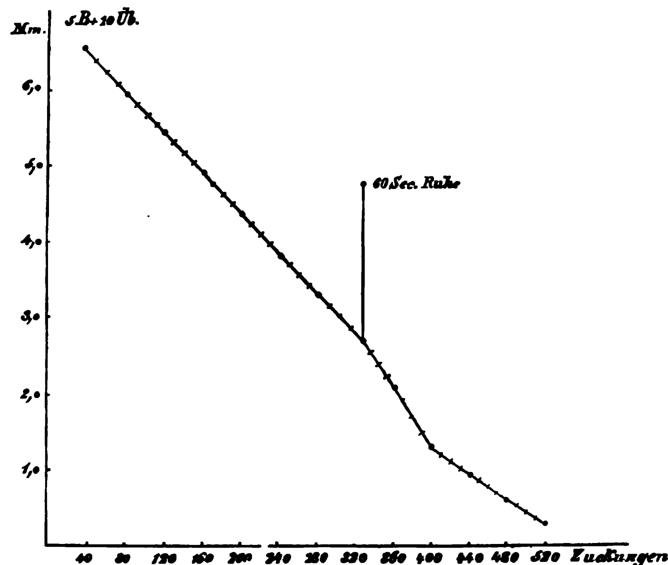
Dies ist, wie bemerkt, die Veränderung des Muskels, wie sie sich bei schwacher Einwirkung des Bleis kundgibt, und zwar gleichgiltig, ob der Muskel direct oder durch den Nerven gereizt wird; ebenso ändert eine Erhöhung der Reizstärke nichts an dem Bilde. Es zeigt sich also hier schon, wie viel schneller der mit Blei vergiftete Muskel in seiner Thätigkeit ermüdet als der normale; aber bei diesem Grade der Wirkung ist der Muskel doch noch im Stande längere Zeit hindurch auf jeden Reiz mit einer wenngleich bald sehr

1) Vgl. die entsprechenden Stellen auf den Abbildungen in der Abhandlung von Kronecker (l. c.), namentlich auf Tafel V und auf Tafel IV (Anfang der zweiten Reihe v. u.).

schwach werdenden Contraction zu antworten, so dass man noch eine ununterbrochene Reihe von Zuckungen erhält.

Dies ändert sich jedoch sehr bald, sowie die Einwirkung des Bleis intensiver wird. Der Muskel ist dann überhaupt nicht mehr im Stande auf rhythmische Reize, z. B. in regelmässigen Intervallen

Fig. 4.

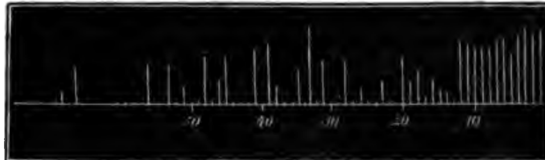


von 2 Secunden jedesmal mit einer Zuckung zu antworten, sondern es vergehen längere Pausen zwischen je zwei Contractionen, d. h. der Muskel bleibt dazwischen trotz der Reize in Ruhe. Die zwischen den einzelnen Zuckungen liegenden Pausen sind jedoch sehr verschieden lang, die Zuckungen auch von sehr verschiedener Höhe, so dass man an Stelle des regelmässigen Verlaufes, wie ihn der normale Muskel in der zum Vergleich beigesetzten Figur 5 zeigt, ein ganz unregelmässiges Bild (Fig. 6) erhält.

Fig. 5.



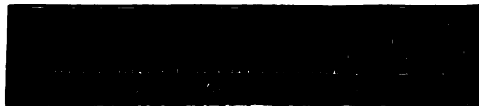
Fig. 6.



In dem hier gewählten Beispiele (Fig. 6) ist der Muskel doch wenigstens noch im Stande auf die 12 ersten, in Intervallen von

2 Secunden zugeführten Reize mit einer Contraction von durchschnittlich normaler Stärke zu antworten, dann aber beginnt der Ablauf ein ganz unregelmässiger zu werden. Der Grad der Wirkung pflegt ceteris paribus bei Rana temporaria, wie schon oben bemerkt, höher zu sein als bei der Rana esculenta. Der Temporaria-Muskel zeigt daher bei stärkerer Bleiwirkung meist schon von Anfang an diese Unregelmässigkeit der Contractionen in Bezug auf Zeit und Höhe, wie die folgende Figur 7, Beginn eines Versuches am vergifteten Temporaria-Muskel, zeigt. Dem Muskel, der mit 5 Gramm belastet und mit 10 Gramm überlastet war, wurden wie in den früheren Versuchen maximale Reize in regelmässigen Intervallen von 2 Secunden zugeführt, trotzdem erfolgen hier die Zuckungen durchschnittlich, wenngleich auch nicht regelmässig, nur alle 4 Secunden.

Fig. 7.



Wenn nach einiger Zeit die Contractionen vollkommen aufgehört haben, so gelingt es meist wieder nach einer längeren Ruhepause oder durch Entfernung der Ueberlastung eine ebenso unregelmässige Reihe von Contractionen neu hervorzurufen. Zugleich macht sich bei diesem Grade der Bleiwirkung auch die langsamere Wiederausdehnung des contrahirten Muskels gegenüber dem normalen Zustande geltend, wie die folgende Figur 8 zeigt,

Fig. 8.



aus welcher sich deutlich ersehen lässt, dass die Wiederausdehnung des Muskels den Zeitraum während des Stillstandes der Trommel, an die der Muskel seine Zuckungen anschreibt, überdauert und noch nicht beendet ist, während die Trommel bereits um ein Stück weiter vorrückt. Durch Verstärkung des Reizes, also bei Anwendung übermaximaler Reize, gelingt es zwar, die Zahl der Zuckungen innerhalb bestimmter gleicher Zeitabschnitte zu vermehren, aber im Wesentlichen ändert sich das Bild dabei nicht.

Die beschriebenen Verhältnisse zeigen eine unverkennbare Analogie zu der von Bowditch[1]) bei seinen Versuchen an der Froschherzspitze gemachten Beobachtung, die er mit dem Namen der „aussetzenden Schlagfolge“ charakterisirt (vgl. besonders Fig. VII und

1) Bowditch, Sitzungsber. d. kgl. sächs. Ges. d. Wissensch. Bd. XXIII. Math.-phys. Klasse (1871) S. 652 ff.

VIII a. a. O. S. 666). Bowditch zieht aus diesen Beobachtungen den Schluss, dass die Reizbarkeit des Herzens kein Gleichgewichtszustand, sondern ein rasch veränderlicher Vorgang sei; in ähnlicher Weise werden wir uns auch die im Froschmuskel in dem beschriebenen Stadium der Bleiwirkung obwaltenden Verhältnisse zu denken haben.

Geht die Einwirkung des Bleis noch weiter, so hört der Muskel nach einigen wenigen Zuckungen vollständig auf sich zu contrahiren, und schliesslich wird der Muskel vollkommen getödtet, d. h. er ist von vorne herein ausser Stande sich zu contrahiren, und befindet sich dann in jenem eigenthümlichen Zustand unvollständiger Todtenstarre, den ich oben bereits geschildert habe. Die höchsten Grade der Bleiwirkung, soweit sie den Muskel betreffen, führen also schliesslich ebenfalls den Tod des Muskels herbei, wie er auch in Folge der Einwirkung der eigentlichen muskellähmenden Gifte, wie z. B. der Kupferdoppelsalze u. s. w., eintritt, und nur die Thatsache, dass der Muskel nicht vollkommen erschlafft, sondern halbstarr ist, beweist, dass die Wirkung hier auf einem ganz anderen Wege zu Stande gekommen ist.

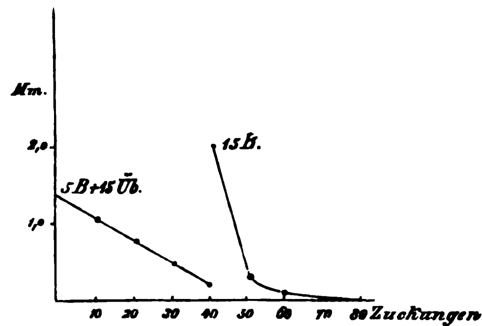
Dieser Unterschied in den Wirkungen des Bleis einerseits und anderer muskellähmenden Substanzen, z. B. der Kupferdoppelsalze, des Apomorphins u. s. w., andererseits lässt sich auch mit Hülfe der oben geschilderten Versuchsanordnung deutlich wahrnehmen. An dem mit Kupfer u. s. w. vergifteten Froschmuskel lassen sich in Bezug auf den Ablauf der Ermüdung gegenüber dem normalen Muskel nur Unterschiede in quantitativer Hinsicht, nicht wie beim Bleimuskel auch in qualitativer beobachten; d. h. der Muskel verliert je nach dem Grade der Wirkung mehr und mehr an Erregbarkeit, die Ströme müssen immer stärker genommen werden, um maximale Zuckungen zu erzeugen, und die Zuckungshöhen sind von Anfang an um so kleiner, je weiter die Wirkung bereits vorgeschritten ist. Aber der gradlinige Abfall der Ermüdungslinie des überlasteten, in gleichen Zeitintervallen maximal gereizten Muskels bleibt derselbe, und sind die Zuckungshöhen allmählich gleich Null geworden, so lässt sich, wie beim normalen Muskel, durch Entfernung der Ueberlastung wieder eine regelmässige Reihe von Zuckungen beobachten, die anfangs gradlinig, später in einer nach der Abscisse zu convexen Linie abfallen, wie dies von Kronecker[1]) für den normalen belasteten Muskel nachgewiesen worden ist. Ein sol-

---

1) Kronecker, a. a. O. S. 751.

cher Versuch an dem mit Kupfer vergifteten Muskel wird durch die folgende Curve dargestellt: die Wirkung ist hier schon eine ziemlich intensive, und dem entsprechend die Erregbarkeit von vorne herein eine geringe.

Fig. 9.



Geht die Einwirkung des Kupfers u. s. w. noch weiter, so wird die Erregbarkeit des Muskels vollständig vernichtet, und man erhält durch die stärksten Reize von Anfang an keine Zuckungen mehr. Die Unterschiede in der Veränderung, welche der Muskel durch Blei einerseits durch Kupfer u. s. w. andererseits erleidet, lassen sich also besonders klar in den schwächeren Graden der Wirkung demonstriren. Während das Kupfer von vorne herein die Erregbarkeit und die Contractilität des Muskels vermindert, verändert das Blei denselben derart, dass er in seiner Thätigkeit ungemein rasch ermüdet, und die Contractionen nur nach längeren Ruhepausen stattfinden. Die gesammte Leistungsfähigkeit des Muskels wird natürlich durch beide Arten der Einwirkung herabgesetzt, und in den höchsten Graden der beiden Wirkungen sind die Folgen schliesslich insofern die gleichen, als der Muskel überhaupt nicht mehr contractionsfähig ist: dennoch ist, wie bereits mehrfach betont, ein Unterschied in dem äusseren Zustande des Muskels vorhanden.

Wir lernen also im Blei gewissermassen den Repräsentanten einer neuen Gattung von muskellähmenden Giften kennen, verschieden von den beiden bisher bekannten Gruppen muskellähmender Substanzen. Aus dieser eigenthümlichen Veränderung, welche der Froschmuskel unter dem Einfluss des Blei's erleidet, erklären sich auch die oben beschriebenen Beobachtungen. Es ist nun verständlich, warum man an den vergifteten Fröschen bei Reizung des Rückenmarks mit inducirten Strömen keinen Tetanus der hinteren Extremitäten, sondern nur einzelne, mit längeren Pausen abwechselnde Zuckungen erhält. Woher der eigenthümliche halbstarre Zustand des durch Blei getödteten Froschmuskels kommt, ist nicht so leicht zu erklären, doch ist es nach Analogie der muskellähmenden Gifte, die zugleich den Eintritt der Todtenstarre verhindern, erklärlich,

dass das Blei keinen hohen Grad der Starre zu Stande kommen lässt, weil, wie oben gezeigt wurde, der Muskel unter der Einwirkung des Blei's zuletzt auch an Erregbarkeit einbüsst.

Auf die Affection der Muskelsubstanz scheint sich bei Fröschen auch die Einwirkung des Blei's zu beschränken. Wirkungen auf nervöse Apparate von Seiten des Blei's lassen sich nicht beobachten, und würden auch, wenn vorhanden, sich kaum geltend machen können, weil die Wirkung des Bleitriäthyls, welche sich in Lähmung des Centralnervensystems kundgibt, bei Fröschen eine ziemlich heftige ist und nicht so rasch wieder vorübergeht wie bei Säugethieren. Es ist daher auch kaum zu bezweifeln, dass bei Fröschen die Bleitriäthylwirkung zur Beschleunigung des letalen Ausgangs ihrerseits beiträgt.

---

2. Die Bleiwirkung an Kaninchen.

Die durchschnittliche letale Dosis von dem essigsauren Bleitriäthyl beträgt bei Kaninchen ungefähr 0,040 Gr., was einer Menge von etwa 25 Milligrammen Bleioxyd entspricht. Injicirt man aber die bezeichnete Menge des Bleiradicalsalzes direct durch die Jugularvene in das Blut, so tritt eine Bleiwirkung gar nicht ein, sondern das Thier geht regelmässig unmittelbar nach der Injection zu Grunde. Die Erscheinungen, unter welchen in diesem Falle der Tod erfolgt, sind sehr charakteristisch und lassen leicht erkennen, dass es die schon oben gekennzeichnete Wirkung des Bleitriäthyls ist, welcher das Kaninchen so rasch erliegt, wenn die ganze Menge der Substanz auf einmal ins Blut gelangt. Durch den Stillstand der Respiration tritt der Tod unter lautem Aufschreien und kurz dauernden aber heftigen Erstickungskrämpfen ein: künstliche Respiration vermag das Leben des Thieres nicht zu erhalten, was dafür spricht, dass auch das Herz von der Wirkung des Bleitriäthyls nicht unbetroffen bleibt.

Injicirt man kleinere Dosen des Bleitriäthylsalzes als die genannten in die Vene, so tritt zwar auch Respirationsstillstand ein, aber sobald man einige Minuten lang künstliche Respiration unterhält, geht diese Wirkung sehr rasch vorüber und macht dann einem ganz normalen Zustande Platz; am Hunde ist, wie wir sehen werden, diese Erscheinung noch exquisiter. In diesem Falle sind aber wieder die Dosen zu geringe, um eine letal endende Bleiwirkung herbeizuführen. Ich habe daher bei meinen Versuchen an Kaninchen fast durchgängig die nöthige Dosis des Bleitriäthylsalzes subcutan applicirt. Der Zweck wird hiebei vollkommen sicher erreicht, die

Resorption geschieht nicht schnell genug, als dass die geschilderte Wirkung des Bleitriäthyls in irgend gefahrdrohender Weise dabei eintreten könnte; vielmehr entwickelt sich nach Verlauf einiger Zeit die Allgemeinwirkung des Blei's. Nur einen Nachtheil bringt die Application auf subcutanem Wege mit sich: man vermag zeitlich den Eintritt der Bleiwirkung so gut wie gar nicht zu beherrschen. Bald vergehen nur vier bis fünf Stunden, bald ein ganzer Tag, bis die Symptome der Bleiwirkung deutlich hervortreten. Es walten hier augenscheinlich Unterschiede in den Resorptionsverhältnissen, vielleicht auch in Bezug auf die Schnelligkeit der Zersetzung des Bleiradicals, ob, die sich nicht vorherbestimmen lassen.

Am Sichersten geht man daher, wenn man etwa die Hälfte der nöthigen Dosis, ungefähr 25 Milligramme der Substanz, möglichst langsam und vorsichtig direct in die Vene und gleichzeitig eine etwa ebenso grosse Menge subcutan injicirt. Dann treten etwa nach 2½ bis 4 Stunden die Erscheinungen der Bleiwirkung auf, und in weiteren 1 bis 2 Stunden läuft das Vergiftungsbild ab. Innerhalb dieser Zeit ist also erst eine genügende Menge Blei zu den Organen gelangt, auf welche es die ihm eigenthümlichen Wirkungen ausübt.

Es lassen sich demnach auch an Kaninchen in den nach Einführung des Bleitriäthyls auftretenden Erscheinungen deutlich zwei verschiedene Stadien unterscheiden, von denen das erste unmittelbar nach der Injection eintritt und ohne Zweifel auf eine Wirkung der ganzen Verbindung zurückzuführen ist: die Erscheinungen treten prägnant nur bei directer Injection der Substanz in das Blut auf. Dagegen entwickelt sich das zweite Stadium der Wirkung frühestens nach einigen Stunden, und die Symptome desselben sind durch die Wirkungen des Blei's bedingt. Welcher Art die dabei zu Tage tretenden Erscheinungen sind, geht aus dem folgenden Versuchsprotokoll hervor.

a) Kleines Kaninchen.

Zeit:	
11 h 25 m	Subcutan werden 0,050 essigsaures Bleitriäthyl injicirt. — Die Injection scheint dem Thiere sehr schmerzhaft zu sein; die in Folge dessen eintretende Unruhe geht jedoch sehr bald vorüber. Das Thier verhält sich ganz ruhig und zeigt im Laufe der nächstfolgenden Stunden nichts Abnormes.
5 h — m	Bei den Bewegungen des Thieres macht sich eine gewisse Schwäche, namentlich an den hinteren Extremitäten, bemerkbar.
6 h — m	Allmählich hat sich ein Lähmungszustand ausgebildet, der mehr und mehr an Intensität zunimmt. Das Thier will augenscheinlich noch Bewegungen ausführen, kann aber

nicht mehr. Es liegt platt auf dem Bauche, die Vorderbeine nach beiden Seiten hin gespreizt, der Kopf herabgesunken, die Hinterbeine schlaff nach hinten ausgestreckt. Der Körper ist kühl, die Ohren blass.

Zugleich sind profuse flüssige Durchfälle vorhanden. Der Herzschlag ist höchst unregelmässig, mitunter kräftiger, dazwischen aber so schwach werdend, dass er dann nicht mehr fühlbar ist. Die Respiration ist sehr langsam.

Der Zustand steigert sich mehr und mehr, und bald tritt unter ganz geringem Zucken der Tod ein. Die Todtenstarre bildet sich deutlich aus.

ɩer Versuch zeigt, dass die Erscheinungen der Bleiwirkung .n Kaninchen leicht übersehen und in einfacher Weise zusamssen lassen, zumal da die Aehnlichkeit mit dem an Fröschen chteten Wirkungsbilde augenfällig hervortritt. Es sind hauptch zwei Symptome, auf welche sich das Interesse richten die Lähmung und die profusen Durchfälle. Was die aung anlangt, so kommt es vor Allem darauf an, über die he, den Sitz derselben ins Klare zu kommen. Die Thatsache, während der Lähmung Bewusstsein und Wille intakt geblieben beweist schon, dass es sich um eine Affection des Gehirns nicht handelt. Der folgende Versuch gibt nun noch positi- Aufschluss.

b) Mittelgrosses Hasen-Kaninchen.

it:

— m In die Jugularvene werden 0,025 essigsaures Bleitriäthyl und ausserdem noch 0,035 Grm. des Salzes subcutan injicirt.

Während der Injection in die Venen treten heftige krampfhafte Bewegungen und Dyspnoe auf, diese Erscheinungen gehen jedoch sehr bald vorüber, und kurze Zeit darauf verhält sich das Thier wieder vollkommen normal.

20 m Der gleiche normale Zustand des Thieres dauert noch an.

45 m Das Thier wird gelähmt mit ausgespreizten Vorderbeinen auf dem Bauche liegend vorgefunden. Bewusstsein, Empfindung und Wille sind erhalten: das Thier will sich augenscheinlich bewegen, ist aber nur noch im Stande ganz rudimentäre Bewegungen auszuführen; dabei fühlt sich das Thier äusserst kühl an, die Ohren sind blass. Der Herzschlag ist ungemein schwach, nur hier und da noch eben wahrnehmbar. Die Respiration erfolgt sehr langsam. — Die Muskelerregbarkeit bei Reizung mit inducirten Strömen ist bedeutend herabgesetzt, besonders an den Muskeln des Rumpfes und Kopfes, aber auch an den Extremitäten. Starke Defäcation breiiger Massen.

Dieser Lähmungszustand wird nun immer hochgradiger,

die Muskelerregbarkeit auf Reizung mit inducirten Strömen immer schwächer.

5 h — m Die Respiration wird immer unvollständiger, und der Tod tritt ein, ohne dass sich Krämpfe oder Zuckungen wahrnehmen lassen.

Bei der unmittelbar darauf vorgenommenen Section zeigt sich wenig Auffallendes: das Herz ist sehr schlaff, völlig abgestorben, die Därme durchweg ziemlich contrahirt, blassroth, in starker Peristaltik, die Mesenterialgefässe schmal und fein injicirt; in der Blase eine Quantität Harn, die zum Nachweis des Bleis zu gering ist. In der Leber und Niere liessen sich ganz geringe Mengen von Blei nachweisen.

[Der Nachweis geschah derart, dass die Organe getrocknet und in einer Platinschale verbrannt wurden; die Kohle wurde mit Salzsäure und dann mit Wasser extrahirt, vollends eingeäschert, die Asche in Salpetersäure gelöst, die vereinigten Lösungen mit Schwefelwasserstoff behandelt, der nach einigem Stehen gebildete Bodensatz auf dem Filter gesammelt, gewaschen, im Porzellantiegel mit einigen Tropfen concentrirter Salpetersäure erhitzt, verbrannt und gekühlt. Der Rückstand in Salpetersäure gelöst gab mit Schwefelsäure sowie mit saurem chromsaurem Kali die charakteristischen Niederschläge. In den Reagentien u. s. w. war selbstverständlich vorher die Abwesenheit von Blei constatirt worden.]

Der Versuch, welcher aus einer Reihe analoger Experimente ausgewählt ist, beweist, dass der Sitz der Lähmung auch bei Kaninchen in den quergestreiften Muskeln zu suchen ist. Die Erregbarkeit der quergestreiften Muskeln geht sowohl für den physiologischen Reiz als auch für die Reizung mit inducirten (tetanisirenden) Strömen allmählich verloren. Eine curareartige Wirkung ist dabei nicht vorhanden; das lässt sich mit Sicherheit aus der Thatsache folgern, dass solange die Muskelerregbarkeit noch nicht erloschen ist, die Reizung des Nervenstammes einen mindestens ebenso starken Effect gibt als die directe Muskelreizung.

Auch der Herzmuskel und die Respirationsmuskeln nehmen an der Lähmung Theil, daher der schwache Puls, die langsame, immer oberflächlicher werdende Respiration, die Erniedrigung der Temperatur an den peripheren Theilen und die schwache Füllung der Blutgefässe in der Peripherie des Körpers. Injicirt man einem Kaninchen sehr grosse Dosen des Bleitriäthylsalzes (70 bis 80 Milligramme), so tritt der Tod weit plötzlicher ein, als in dem oben mitgetheilten Versuche, und zwar ehe sich eine hochgradigere Lähmung der Körpermuskeln ausgebildet hat. Die Ursache dafür liegt hier in der sich weit rascher entwickelnden Herzlähmung, welcher das Thier so schnell erliegt. In diesem Falle ist der Eintritt des Todes auch von Zuckungen begleitet, die jedoch niemals so

stark sind, wie z. B. Erstickungskrämpfe bei unvergifteten Thieren, während wenn die Lähmung der Körpermuskeln Zeit gehabt hat sich in genügender Weise auszubilden, der Tod fast unmerklich, höchstens unter ganz unbedeutenden zuckenden Bewegungen erfolgt.

Dass das Centralnervensystem bei Kaninchen von der Wirkung des Blei's nicht getroffen, nicht primär gelähmt wird, ergibt sich schon aus der ganzen Art und Weise des Eintritts und Ablaufs der Lähmung, die für eine Muskelaffection besonders charakteristisch ist, sowie aus der Beobachtung, dass die sensorischen Functionen vollkommen intakt zu sein scheinen. Versucht man durch ein geeignetes Mittel die sensorischen Functionen direct zu erregen, z. B. durch subcutane Application einer bestimmten Dosis Apomorphin, so beobachtet man, dass die Centralorgane in der That erregt werden, dass aber der vorhandenen Muskellähmung wegen die Erregung nicht genügend zur Erscheinung kommen kann. Das ergibt sich auch aus dem folgenden Versuche, welcher zugleich einen noch sichereren Beweis für die directe Affection der Muskeln liefert.

c) Mittelgrosses Hasen-Kaninchen.

Zeit:	
12 h — m	Subcutan werden 0,055 Grm. essigsaures Bleiträthyl injicirt.
1 h 30 m	Das Thier befindet sich anscheinend noch völlig normal.
2 h 45 m	Die Lähmung hat allmählich begonnen; das Thier liegt platt auf dem Bauche, die Hinterbeine ausgestreckt da. Bewusstsein, Wille, Empfindung und Reflexerregbarkeit scheinen ungestört zu sein, das Thier kann aber nur noch ganz rudimentäre Bewegungen ausführen. Herzschlag und Respiration sind sehr schwach geworden. Die Ohren sind blass, die Ohrgefässe sehr blutarm. Reichliche Darmentleerungen.
3 h 10 m	An den blossgelegten Muskeln des Oberschenkels bewirkt directe Reizung mit inducirten Strömen (Bunsen'sches Zink-Kohleelement) bei 10 Ctm. R.-A. nur ein unbedeutendes fibrilläres Zittern, selbst bei 5 Ctm. R.-A. treten nur leichte mit längeren Pausen abwechselnde Zuckungen ein, während bei einem normalen Thiere der gleiche Strom heftigen Tetanus des Beines verursacht. Durch einzelne Inductionsschläge gelingt es dagegen noch einige kräftigere Contractionen hervorzurufen.
3 h 15 m	Dem Thiere werden subcutan 0,015 Grm. Apomorphin. mur. injicirt. — Bald darauf sieht man es dem Thiere an, dass eine heftige Erregung der nervösen Centralapparate vorhanden ist, dass dieselbe sich jedoch durch Bewegungen nicht mehr genügend geltend machen kann. Das Thier will Bewegungen ausführen, dieselben fallen aber äusserst schwach aus. Dabei ist das Thier äusserst empfindlich geworden, es schreit bei jedem Druck u. s. w.

3 h 30 m Die Lähmung nimmt mehr und mehr zu: Einleiten künstlicher Respiration vermag das Leben nicht zu erhalten, weil gleichzeitig auch die Herzlähmung zunimmt.

3 h 45 m Fast unmerklich, ganz ohne Krämpfe oder Zuckungen tritt der Tod ein.

Die Section ergibt, dass die Därme contrahirt, blass, die Peristaltik kräftig, die Mesenterialvenen schmal injicirt sind. In der Blase 27 C.-Ctm. Harn, in denen kein unzersetztes Bleitriäthyl nachweisbar ist.

Der Versuch, aus einer Reihe analoger ausgewählt, beweist mit vollkommener Sicherheit, dass auch bei Kaninchen die quergestreiften Muskeln durch das Blei direct afficirt werden. Wir dürfen wohl annehmen, dass die Art der Veränderung, welche die Muskeln erleiden, analog derjenigen ist, wie sie bei Fröschen nachgewiesen werden konnte; denn ganz wie bei Fröschen beobachtet man auch an Kaninchen, dass zuerst die Erregbarkeit durch tetanisirende Ströme schwindet, während man durch einzelne Reize noch kurz dauernde Muskelcontractionen erhält, ebenso beobachtet man auch hier, dass trotz der Muskellähmung eine Todtenstarre sämmtlicher Körpermuskeln sich ausbildet.

Die allgemeine Muskellähmung ist das hervorragendste Symptom der acuten Bleivergiftung bei Kaninchen, und bildet wegen der Betheiligung des Herzens und der Respirationsmuskeln an dieser Lähmung zugleich auch die unmittelbare Todesursache. Möglich, dass ausserdem noch eine Reizung gewisser nervöser Centralapparate, die, wie wir sehen werden, bei anderen Säugethieren in exquisiter Weise sich geltend macht, vorhanden und durch den raschen Eintritt der Muskellähmung nur verdeckt ist, direct nachweisen lässt sich eine solche an Kaninchen nicht.

Es musste aber die Untersuchung weiter darauf gerichtet werden darzuthun, ob ausser der Muskellähmung nicht noch andere Wirkungen von Seiten des Blei's hervorgerufen werden. Zunächst musste auf das Circulationssystem Rücksicht genommen werden, zumal man bisher stets geneigt gewesen ist, dem Blei eine erregende Wirkung auf die glatten Muskelfasern, speciell auch auf die Gefässmuskeln zuzuschreiben. Man konnte versucht sein, an eine solche Wirkung zu denken, da, wie in den oben mitgetheilten Experimenten beschrieben, man an Kaninchen während der Lähmung beobachtet, wie gleichzeitig der Körper kühl, die Ohren blass, die Ohrgefässe blutleer werden. Ich stellte daher an einem Kaninchen, an welchem einige Stunden nach der Injection des Bleitriäthylsalzes sich die ersten Symptome der Bleiwirkung zu entwickeln begannen,

einen Blutdruckversuch an, nachdem das Thier zuvor curarisirt und ausserdem noch beide Vagi durchschnitten worden waren. Der Versuch ergab insofern ein vollkommen sicheres und klares Resultat, als er zeigte, dass abgesehen von den Folgen der mehr und mehr zunehmenden Lähmung des Herzmuskels im Uebrigen das Circulationssytem von Seiten des Blei's in keiner Weise direct beeinflusst wird. Die Erregbarkeit des vasomotorischen Centrums, der Gefässnerven, sowie der herzhemmenden Nervenapparate, Alles erschien durchaus normal.

Man könnte nun aber trotzdem noch glauben, dass die Gefässmuskeln oder das vasomotorische Centrum direct durch das Blei erregt werden, dass sich aber die Folgen dieser Wirkung in Bezug auf den Blutdruck wegen der gleichzeitig vorhandenen Abschwächung der Herzaction nicht geltend machen können. Zur Entscheidung dieser Frage wurde nun eine Reihe von Versuchen angestellt: zunächst wurden Kaninchen, bei welchen sich die Erscheinungen der Bleiwirkung vollkommen ausgebildet hatten, chloroformirt, und während dessen der Zustand der Ohrgefässe beobachtet. In jedem Falle trat während der Chloroformnarkose eine bedeutende Erweiterung und Füllung der vorher schmalen und schwach injicirten Gefässe ein: dies beweist schon, dass die Gefässmuskeln nicht direct durch das Blei gereizt werden. Es wäre nun noch denkbar, dass diese Theile zwar nicht direct erregt werden, wohl aber eine Steigerung ihrer Erregbarkeit erfahren, oder dass das Blei auf das vasomotorische Centrum einwirkt. Dagegen spricht nun der folgende Versuch.

d) Kleines Kaninchen (1570 Gramm).

Der N. sympathicus auf der rechten Halsseite wird durchschnitten, und nachdem die Gefässerweiterung und Temperatursteigerung im rechten Ohre eingetreten, werden 0,040 Grm. essigsaures Bleitriäthyl subcutan injicirt.

Am Morgen des folgenden Tages ist nur ein schwacher Anfang der Lähmung bemerkbar, daher wird noch eine kleine Quantität des Salzes injicirt. Sehr bald darauf beginnt die Lähmung stärker zu werden: der Herzschlag wird schwach, das Thier kühl. Die Gefässe werden an beiden Ohren blutleer, die des rechten bleiben aber viel breiter als die des linken, letztere sind kaum mehr wahrnehmbar.

Durch Einleiten der Chloroformnarkose gelingt es auch die Gefässe des linken Ohres erheblich zu erweitern. Das Thier geht während der Narkose an Herzlähmung zu Grunde.

Es liegt demnach kein Grund vor zur Annahme, dass das Blei bei Kaninchen das vasomotorische Centrum erregt oder die Erreg-

barkeit der Gefässmuskeln steigert; denn in diesen Fällen wäre es unerklärlich, warum bei Eintritt der Muskellähmung auch die von dem Einfluss des Gefässnervencentrums befreiten Ohrgefässe blutleerer werden, und dass die Gefässmuskeln nicht direct gereizt werden, wurde bereits oben bewiesen. Die Abkühlung und das Blasswerden der peripheren Körpertheile während der Lähmung beruht daher augenscheinlich nur auf der gleichzeitigen Lähmung des Herzmuskels, indem derselbe nicht mehr im Stande ist, die nöthige Menge Blut zu den vom Herzen entfernter gelegenen Theilen des Körpers zu senden. Wäre die Herzlähmung zugleich mit einer Lähmung der Gefässnerven verbunden, so würde sich diese Erscheinung nicht in dem Grade geltend machen können: das Blei lässt aber die Gefässnerven und Gefässmuskeln durchaus unbeeinflusst. Mit diesen Ergebnissen steht denn auch die Thatsache in Zusammenhang, dass eine erhebliche Verminderung der Harnsecretion sich während der acuten allgemeinen Bleivergiftung an Kaninchen nicht beobachten lässt.

Es ist aber ausser den durch die Affection der quergestreiften Muskeln hervorgerufenen Erscheinungen noch ein zweites nicht minder constantes Symptom der acuten allgemeinen Bleivergiftung bei Kaninchen vorhanden, welches sogar früher auftritt als jenes: nämlich die Erscheinungen von Seiten des Darmkanals, die sich zunächst in starken Durchfällen kundgeben. In reichlicher Menge werden Fäcalmassen meist von breiiger, bisweilen sogar von beinahe flüssiger Consistenz entleert. Auch hier kann man a priori sehr in Zweifel sein, durch welche Einwirkung von Seiten des Blei's diese Erscheinung hervorgerufen wird. Es könnte sich dabei um eine Wirkung auf die Schleimhaut selbst oder auf die Darmmuskulatur handeln, oder endlich könnte der Ort der Wirkung in nervösen Apparaten, und zwar entweder in central oder in peripher gelegenen Organen zu suchen sein.

Zur Entscheidung dieser Fragen stellte ich zuvor eine Reihe von Versuchen mit dem Bleiradicalsalz an Kaninchen an, denen zuvor beide Vagi am Halse durchschnitten worden waren. Um die Thiere möglichst lange am Leben zu erhalten, waren sie zugleich tracheotomirt, und eine Canüle in die Luftröhre eingebunden worden. In all' diesen Versuchen traten die Darmerscheinungen nach der Injection des essigsauren Bleitriäthyls mit unverminderter Intensität auf. Es war somit erwiesen, dass es sich bei jenen Darmerscheinungen nicht etwa um eine Reizung desjenigen Centrums handle, von welchem die innerhalb des Vagusstammes zum Darm und zu den Unterleibsorganen verlaufenden Nervenfasern ausgehen.

Sodann wurden Versuche angestellt, bei welchen das Verhalten der Därme direct beobachtet werden konnte: ich theile im Folgenden einen solchen Versuch mit.

e) Kleines Kaninchen.

Zeit:		
24/I.	7 h 30 m	Abends werden 0,035 Grm. essigsaures Bleitriäthyl subcutan injicirt.
25/I.		Bis zum Vormittag des folgenden Tages sind starke Durchfälle eingetreten; zugleich macht sich, namentlich in den hinteren Extremitäten, eine beginnende Lähmung bemerkbar.
	3 h 5 m	Unter ganz verdünnter Kochsalzlösung von Körpertemperatur wird die Bauchhöhle geöffnet und der Darm beobachtet. Es zeigt sich, dass der Darm, und zwar der Dünndarm sowohl wie der Dickdarm, sich im Zustande starker Contraction befindet und zugleich sehr kräftige peristaltische Bewegungen macht. Die Mesenterialgefässe sind von mittlerer Weite und mässig injicirt. Durchschneidung der beiden Nervi splanchnici [1]) ändert nichts an dem bestehenden Bilde, abgesehen davon, dass die Mesenterialgefässe bedeutend weiter werden. Durch Injection von einigen Milligrammen Atropin. sulph. werden die Darmbewegungen schwächer und hören bald ganz auf, auch die Contraction des Darmes schwindet und es tritt vollständige Darmlähmung ein; nur wenn einzelne Darmschlingen dem directen Reiz der Luft ausgesetzt werden, zeigen sich an ihnen peristaltische Bewegungen, im Wasser tritt aber wieder völlige Ruhe ein.

Diese Versuche beweisen vor Allem, dass ein Erregungszustand des Darmes während der Bleiwirkung vorhanden ist; und zwar lässt sich zweierlei am Darme beobachten: eine allgemeine Contraction des Darmrohrs und eine beträchtliche Zunahme in der Intensität der peristaltischen Bewegung. Ferner lehrt der Versuch, dass der Erregungszustand, in welchem sich der Darm befindet, nicht durch eine Reizung der Darmmuskulatur selbst bedingt sein, das Blei also in dieser Hinsicht nicht dem Physostigmin analog wirken kann, weil das Atropin, welches wie man annehmen muss die in der Darmwand gelegenen Ganglien lähmt, den Contractionszustand und die sehr kräftige Peristaltik des unter der Bleiwirkung

1) Ueber die Durchschneidung des Splanchnicus vgl. W. Krause, Anatomie des Kaninchens. Leipzig 1868. S. 265 f., woselbst die Methode der Durchschneidung auf Grund der Untersuchungen von Ploch (Diabetes nach Durchschneidung d. N. splanchn. Diss. Giessen 1863), Pflüger (D. Hemmungsnervensystem f. Gedärme. 1857) und v. Graefe u. A. Krause (Annotat. ad Diabet. Diss. Hal. 1853) angegeben ist.

stehenden Darmes vollkommen aufhebt. Es lag nun vor allen Dingen daran zu ermitteln, ob es in der That gelingt, den Eintritt der Darmerscheinungen während der Bleiwirkung durch vorhergehende Atropininjection zu verhindern, resp. dieselben wenn bereits vorhanden zu beseitigen. Diese Versuche müssen gerade an Kaninchen mit einiger Vorsicht angestellt werden, weil diese Thiere so ausserordentlich tolerant gegen das Atropin sind, dass kleinere Dosen überhaupt keine Wirkung hervorbringen und auch bei Einverleibung grösserer Mengen die Symptome der Atropinwirkung ungemein rasch vorüberzugehen pflegen. Es ist ja eine bekannte Thatsache, dass Kaninchen mit Belladonnablättern ohne Schaden gefüttert werden können. Man besitzt jedoch ein ziemlich sicheres Erkennungszeichen an der Pupillenveränderung: so lange diese noch vorhanden ist, kann man sicher sein, dass die Atropinwirkung noch nicht aufgehört hat.

f) Grosses Hasen-Kaninchen.

Zeit:	
6 h 30 m	Abends werden 0,020 Atropin. sulphur. per Schlundsonde in den Magen und 0,030 essigsaures Bleitriäthyl subcutan injicirt. Bis zum Morgen des folgenden Tages sind überhaupt keine Kothentleerungen eingetreten.
12 h — m	Von einer Atropinwirkung ist nichts wahrnehmbar: es werden Kothmassen von breiiger Consistenz entleert. — 0,020 Grm. Atropin. sulph. werden subcutan injicirt. — Es treten keine Durchfälle, sondern nur seltene Entleerungen normalen Kothes ein.
3 h 10 m	Es werden nochmals 0,030 Grm. essigsaures Bleitriäthyl und 0,020 Atropin. sulph. subcutan injicirt. Bald entwickelt sich die Muskellähmung und nimmt mehr und mehr zu. Durchfälle treten nicht ein. Die Atropinwirkung dauert bis zum Tode an, der nach einigen Stunden erfolgt.

Das gleiche Resultat wurde constant bei allen analogen Versuchen erzielt. Es gelingt also in der That selbst bei Kaninchen, durch entsprechende Dosen Atropin die Wirkungen, welche das Blei auf den Darm ausübt, zu coupiren, resp. dieselben wenn bereits eingetreten zu beseitigen. Hieraus ergibt sich in Bezug auf die Frage nach dem Ort dieser Wirkung, dass es sich dabei um eine Affection nervöser Apparate von Seiten des Bleis handeln muss, das Blei also, dem Muscarin analog, die Darmganglien erregt; nur ist die Wirkung des Bleis eine viel anhaltendere als die Muscarinwirkung, und zeigt dem entsprechend auch einen viel zäheren Charakter als diese.

Ganz ähnlich wie bei der acuten (allgemeinen) Bleivergiftung gestalten sich nun die Erscheinungen an Kaninchen auch bei der chronischen Vergiftung. Diese Thatsache ist von besonderer Wichtigkeit; denn sie zeigt, dass das Blei, einerlei ob es acut oder chronisch auf den Organismus einwirkt, die nämlichen Theile des thierischen Körpers afficirt; nur treten bei der chronischen Vergiftung noch Erscheinungen auf, welche augenscheinlich durch eine Störung der Körperernährung im Allgemeinen bedingt sind, z. B. eine Verminderung des Körpergewichts durch allgemeine Abmagerung, Verminderung des Appetits u. s. w. Allerdings ist es nicht unumgänglich nothwendig anzunehmen, dass diese Erscheinungen sämmtlich Folgen einer mehr directen Veränderung sind, welche der gesammte Stoffumsatz des Körpers von Seiten des Metalls erleidet; einzelne derselben können auch als Folgezustände der uns schon bekannten speciellen Wirkungen des Bleis, z. B. der Durchfälle, aufgefasst werden.

Die bisherige Literatur, soweit sie experimentelle Untersuchungen in Bezug auf die Wirkungen des Bleis enthält, beschränkt sich vorherrschend auf den Versuch, chronische Bleivergiftungen an Thieren hervorzurufen; doch sind Kaninchen zu den bezüglichen Versuchen nur selten gewählt worden. Meines Wissens haben an diesen Thieren nur Mitscherlich (6) und Gusserow (27) experimentirt. Mitscherlich beobachtete an Kaninchen, welche pro Tag $1/2$ Grm. Plumb. acetic. in den Magen erhielten, allgemeine Abmagerung und Tod nach 10—12 Tagen unter Krämpfen und Opistotonus. Nach grösseren Dosen traten Lähmungen ein, und der Tod erfolgte unter unbedeutenden Zuckungen. Ferner stellte Mitscherlich, wie bereits oben bemerkt, Versuche mit Lösungen von Bleialbuminat bei Kaninchen an, und beobachtete dabei ebenfalls theils Parese und Lähmungen, theils Zittern, Zuckungen und mässig starke Krämpfe; in einem Versuche mit subcutaner Application der Albuminatlösung wurde besonders Lähmung der hinteren Extremitäten beobachtet; bei Einführung der Albuminatlösung in den Magen trat keine Anätzung der Schleimhaut, wohl aber Entleerung blutigen Harns ein. Mitscherlich ist geneigt, die Lähmung auf eine durch das Blei bedingte Affection des Rückenmarks zurückzuführen. — Gusserow beobachtete an Kaninchen, die 20 Tage hindurch mit je 4,0 Plumb. sulph. gefüttert wurden, Abmagerung, zitternden, schwankenden Gang, Zittern in den Extremitäten ohne Lähmung und „angeblich“ krampfhafte Erscheinungen.

Bei meinen Versuchen, Kaninchen durch fortgesetzte subcutane Injection von Bleitriäthylacetat chronisch mit Blei zu vergiften, habe ich eigentliche Krämpfe u. dgl. niemals eintreten sehen, sondern abgesehen von den Erscheinungen der allgemeinen Abmagerung u. s. w. nur Lähmung und Durchfälle. Die erstere tritt

ziemlich spät, die letzteren relativ frühzeitig ein; unter gesteigerten Lähmungserscheinungen geht das sehr abgemagerte Thier schliesslich zu Grunde. Aber auch bei der chronischen Vergiftung beobachtet man Fälle, namentlich wenn die täglichen Dosen gegen das Ende gesteigert werden, in welchen die Herzlähmung rasch und ehe noch eine hochgradige Lähmung der Körpermuskeln sich entwickelt hat, eintritt und dem Leben des Thieres plötzlicher ein Ende macht. Der Tod tritt dann unter Zuckungen und opistotonischen Contractionen ein, und auch die Todtenstarre bildet sich in solchen Fällen stärker aus.

Die constant fortdauernden Durchfälle können auch bei der chronischen Bleivergiftung durch Atropin für einige Zeit, so lange die Atropinwirkung anhält, beseitigt werden.

Gewöhnlich wurden bei diesen Versuchen 0,005 Gramm essigsaures Bleitriäthyl pro Tag den Thieren subcutan beigebracht: in einem Versuche, in welchem acht Tage hindurch diese Dosis injicirt worden, dann aber auf 10 und schliesslich auf 15 Milligramme gesteigert worden war, ging das Thier schon am 13. Tage an der Lähmung zu Grunde, bei den anderen Versuchen aber, in welchen die obengenannte Dosis nicht überschritten worden war, dauerte es 4 bis 6 Wochen, ehe das letale Ende eintrat. Dann war wochenlang nichts Anderes zu beobachten, als die Darmerscheinungen und eine constante Abnahme des Körpergewichts; schliesslich bildete sich allmählich die Lähmung aus, welcher das Thier zuletzt erlag.

Genau die nämlichen Erscheinungen wurden in einem Versuche beobachtet, dessen ich oben bereits Erwähnung gethan, in welchem einem Kaninchen die Lösung eines Bleidoppelsalzes subcutan injicirt wurde. Der Versuch war allein für sich nicht ganz beweiskräftig, weil dabei an den Injectionsstellen hochgradige Phlegmone mit weitgreifender Zerstörung des Gewebes auftrat, was bei der Injection des Bleiradicalsalzes sich nie beobachten lässt; aber nach den nunmehr vorliegenden Erfahrungen trägt er mit zum Beweise bei, dass die beobachteten Erscheinungen in der That von einer Wirkung des Bleis abhängig sind, und verdient deshalb eine Erwähnung. In diesem Versuche lief die Vergiftung nur viel rascher ab, weil die dabei angewendeten Dosen unverhältnissmässig viel höher waren. Das Thier erhielt an den zwei ersten Tagen je 6 C.-Ctm. einer Lösung von unterschwefligsaurem Bleioxyd-Natron (entsprechend 0,2 Grm. PbO, während 5 Milligramme essigsaur. Bleitriäthyl nur etwa 0,0033 Grm. PbO entsprechen), am 4. Tage 9 C.-Ctm. (= 0,3 PbO) und am 5. und 6. Tage je 12 C.-Ctm. (= 0,4

PbO); am 3. Tage war nicht injicirt worden. Am vierten Versuchstage traten die Durchfälle, am 7. Tage die Erscheinungen der Muskellähmung auf, und noch an demselben Tage ging das Thier zu Grunde. Aus dieser vollständigen Uebereinstimmung der Vergiftungssymptome bei Anwendung von zwei so ganz verschiedenen Präparaten lässt sich mit Bestimmtheit schliessen, dass dieselben hier wie dort lediglich der Wirkung des Bleis ihr Entstehen verdanken.

Bei meinen Versuchen, Kaninchen durch essigsaures Bleitriäthyl chronisch zu vergiften, wurde ein besonderer Nachdruck auf die Untersuchung des Harns gelegt. Der Harn wurde regelmässig gesammelt und in grösseren Portionen untersucht. Zunächst wurde der Harn mit Aether ausgeschüttelt, und die ätherische Lösung auf unzersetztes Bleitriäthyl geprüft: solches konnte jedoch in keinem Falle nachgewiesen werden. Dann erst wurde der Harn in der oben bereits angegebenen Weise auf einen etwaigen Bleigehalt untersucht. Die dabei gefundenen Bleimengen waren jedoch meist so geringe, dass ich von Versuchen, dieselben quantitativ zu bestimmen, Abstand nahm. Nur in einem Versuche, bei welchem 3½ Liter Kaninchenharn auf einmal in Arbeit genommen wurden, konnten aus dieser Menge 0,0077 Grm. Blei gewonnen werden. Da das Thier bei diesem Versuche im Ganzen etwa 0,3 Grm. Bleitriäthylsalz bekommen hatte, so waren nur etwa 4 % des eingeführten Bleis im Harn wiedererschienen. Ausser dem Blei konnte für gewöhnlich nichts Abnormes im Harn nachgewiesen werden.

Ich betone nochmals, dass ich bei den chronischen Bleivergiftungen an Kaninchen niemals Krämpfe u. dgl. beobachtet habe, sondern dass die Erscheinungen vollständig mit denen der acuten Allgemeinvergiftung bei diesen Thieren übereinstimmen. Wenn Mitscherlich bei seinen oben erwähnten an Kaninchen angestellten Versuchen krampfähnliche Zuckungen beobachtete, so handelte es sich dabei wohl augenscheinlich nicht um eine directe Bleiwirkung, sondern um reflectorische Erscheinungen, bedingt durch die Anätzung des Magens und Darmcanals. Dafür spricht namentlich die Thatsache, dass Mitscherlich bei den Versuchen mit Bleialbuminatlösung diese Erscheinungen in weit geringerem Grade oder gar nicht eintreten sah, während die Lähmungssymptome sogar stärker hervortraten. In dieser Hinsicht stimmen die Resultate seiner Versuche mit den meinigen völlig überein. Gusserow verfolgte dagegen bei seinen an Kaninchen angestellten Versuchen einen ganz anderen Zweck, die Ermittelung des Bleigehalts in den verschiedenen Organen nach Zufuhr eines unlöslichen Bleipräparates: seine Versuchs-

thiere wurden daher früher getödtet, ehe sich alle Erscheinungen der chronischen Bleivergiftung vollkommen ausgebildet hatten.

---

3. Die Bleiwirkung an Hunden.

Die Versuche mit Bleitriäthyl an Hunden werden dadurch erleichtert, dass man hier ohne Gefahr die ganze wirksame Dosis auf einmal direct ins Blut injiciren kann. Zwar treten auch bei Hunden die Symptome der Bleitriäthylwirkung unmittelbar nach der Injection in sehr ausgesprochener Weise auf, aber die Thiere gehen nicht, wie die Kaninchen, daran zu Grunde; unterhält man kurze Zeit hindurch künstliche Respiration, so schwinden die Erscheinungen sehr rasch wieder. Gerade bei Hunden lassen sich die der intravenösen Injection des Bleitriäthylsalzes folgenden Erscheinungen sehr scharf und deutlich in verschiedene Stadien eintheilen. Das erste Stadium folgt unmittelbar nach der Injection, und die dabei zu beobachtenden Symptome sind, wie schon früher hervorgehoben, zweifelsohne durch die Wirkung der ganzen Verbindung bedingt. Das Thier schreit laut auf und verfällt dann in einen Zustand von Bewusstlosigkeit und Sopor, in eine Art Narkose, während welcher die Respiration vollkommen stockt. Leitet man künstliche Respiration ein, so beginnt nach wenigen Minuten die Athmung wieder, das Thier erwacht, ist noch etwas matt und schwach und zeigt bisweilen auch noch Erscheinungen von psychischer Erregung, Hallucinationen, Geistesabwesenheit etc. Ausserdem ist bedeutende Salivation, ein Ausfluss aus der Nase und eine Art Nausea vorhanden, jedoch ohne dass es zum Erbrechen kommt. Eigenthümlich und nicht ohne Interesse ist die Uebereinstimmung der geschilderten Erscheinungen mit denjenigen, welche Gaehtgens[1]) nach der intravenösen Injection von Cholin an Thieren beobachtete. Demnach gewinnt es den Anschein, als ob in der That eine bedeutende Analogie zwischen den Wirkungen des Bleitriäthyls und des Cholins vorhanden wäre. Auch Gaethgens beobachtete, dass seine Versuchsthiere durch künstliche Respiration sehr rasch gerettet wurden, während sie sonst unrettbar dem Tode verfallen waren.

Sind die den Hunden injicirten Bleitriäthyl-Dosen nicht letale, so bleiben die oben geschilderten Symptome die einzigen, in den folgenden Tagen verhält sich das Thier wieder normal, und nur der

1) Gaehtgens, Dorpat. medicin. Zeitschr. Bd. I. S. 161 ff.

Ausfluss aus der Nase dauert noch einige Zeit an. Hat man von vornherein eine letale Dosis injicirt, so schwinden die Erscheinungen des ersten Wirkungsstadiums ebenfalls vollständig, und während der nächstfolgenden Stunde erscheint das Thier vollkommen gesund. Nach Ablauf von einer bis zu mehreren Stunden, je nach der Grösse der angewandten Dosis, entwickelt sich nun allmählich das zweite Wirkungsstadium, es treten die charakteristischen Symptome der Bleiwirkung auf. Dieselben gestalten sich, wenigstens anfänglich, zum Theil sehr anders als bei Kaninchen, wie sich aus den unten mitzutheilenden Versuchsprotokollen ergeben wird.

Als letale Dosis kann man bei 8 bis 9 Kilogramm schweren Hunden durchschnittlich 0,070 Gramm essigsaures Bleitriäthyl ansehen, so dass die Hunde dieser Wirkung gegenüber relativ empfänglicher sind als die Kaninchen und diese wieder empfänglicher als der Frosch. Auf gleiches Gewicht reducirt beträgt die letale Dosis:

beim Frosch	pro Kilo — 40 Mgrm. essigs. Bleitriäthyl	(= 25 Mgrm. PbO)
„ Kaninchen	pro Kilo — 20 Mgrm. „ „	(= $12^1/_2$ Mgrm. PbO)
„ Hunde	pro Kilo — 8—10 Mgrm. „ „	(= 5—6 Mgrm. PbO)

In Bezug auf seine Giftigkeit mit der des Kupfers und Zinks verglichen, steht das Blei etwa in der Mitte zwischen beiden Metallen, indem es giftiger als Zink aber weniger giftig als Kupfer ist. Die letalen Dosen betragen in Milligrammen:

		CuO	PbO	ZnO
beim Frosch	pro Kilo —	10—15	25	40
„ Kaninchen	pro Kilo —	5— $7^1/_2$	$12^1/_2$	40—45
„ Hund	pro Kilo —	3	5—6	$12^1/_2$

Der folgende Versuch gibt nun über das allgemeine Wirkungsbild der acuten allgemeinen Bleivergiftung bei Hunden Aufschluss.

a) Junger Hund.

Zeit:	
12 h — m	In die linke Vena saphena wird ca. 0,1 Grm. essigsaures Bleitriäthyl in 1 procentiger Lösung injicirt, nachdem zuvor die Blase per Katheter entleert worden war. — Das Thier schreit mit ohrenzerreissendem Gellen, geberdet sich wie unsinnig vor Schmerz, zerbeisst sich die Zunge u. s. w. Der Koth wird durch die starke Anstrengung der Bauchpresse hinausgeschleudert. — Dann tritt Betäubung, Bewusstlosigkeit und vollständiges Sistiren der Respiration ein. Nachdem einige Minuten lang künstliche Respiration unterhalten, beginnt die Athmung wieder, und das Thier erwacht. Es ist noch etwas matt und speichelt sehr stark.
2 h 25 m	Die Salivation hat nachgelassen, das Thier macht einen ganz normalen Eindruck.

3 h — m Es lässt sich nichts Abnormes an dem Thiere wahrnehmen.

3 h 45 m Allmählich treten eigenthümlich unruhige zitternde und zuckende Bewegungen, besonders in den Extremitäten auf. Anfangs noch in gelinderem Grade.

Eine flüssige Stuhlentleerung tritt ein mit heftigem noch minutenlang andauerndem Drängen und exquisiten Kolikschmerzen. Das Thier steht da mit eingezogenem Bauche, gekrümmtem Rücken, gespreizten Hinterbeinen, ist augenscheinlich höchst gequält und stösst Schmerzenslaute aus.

4 h — m Nach mindestens 10 Minuten ist der Anfall vorüber, das Thier legt sich auf die Seite. Die zuckenden Bewegungen beginnen immer heftiger und unausgesetzter zu werden, und sich mehr und mehr über den ganzen Körper zu verbreiten; dieselben sind nicht eigentlich reflectorischer Natur. Zugleich nimmt die Schwäche des Thieres zu.

5 h 15 m Das Thier wird chloroformirt: während der absoluten Narkose hören die Zuckungen vollständig auf, beginnen jedoch sofort wieder, sobald die Narkose anfängt schwächer zu werden.

Dem Thiere wird durch den Katheter eine bedeutende Quantität hellen klaren Harns entzogen.

6 h — m Die Bewegungen des Thieres nehmen mehr und mehr einen höchst eigenthümlichen, der Chorea ähnlichen Charakter an. Das Thier ist in einer unausgesetzten Bewegung, deren Eigenthümlichkeiten sich etwa in folgender Weise charakterisiren lassen: Liegt das Thier auf der Seite, so zuckt der Kopf beständig, und sämmtliche Extremitäten bewegen sich unausgesetzt. Diese Bewegungen tragen bald den Charakter von Extensionsstössen (krampfhaften Streckungen) bald mehr den von Flexionsbewegungen (krampfhaften Beugungen), bald finden sie in unaufhörlichen „Schwimmbewegungen" ihren Ausdruck. Auch die Respirations- und Rumpfmuskeln nehmen Theil, so dass sich die Athmung mitunter aus kurzen, rasch folgenden Stössen zusammensetzt; im Uebrigen scheint jedoch die Respiration, wie auch das Herz, nicht direct beeinflusst zu sein. Stellt man das Thier auf die Beine, so steht es da mit steifen, wie auf Draht gezogenen, ausgespreizten Extremitäten; da diese nun sich fortwährend und ganz ungeeignet bewegen, so wird der Körper des Thieres gewissermaassen von den Beinen nach den verschiedensten Seiten hingerissen: bald dreht er sich mehreremale um seinen Hinterkörper herum, bald überschlägt er sich über irgend ein ihm in den Weg tretendes Hinderniss, bald sinkt der Körper an irgend eine Wand, an derselben Stütze findend, während die Beine sich immerfort bewegen. Charakteristisch ist ferner für den Zustand, dass so lange das Thier auf der Seite liegt, die vorhandenen Bewegungen vorherrschend den Charakter von Zuckungen tragen, während sobald das Thier sich anschickt, eine will-

kürliche Bewegung auszuführen, eine Reihe von unwillkürlichen Mitbewegungen auftreten. Da diese zum Theil ganz ungeeigneter Art sind, so wird dem Thiere die Ausführung der gewollten Bewegung ungemein erschwert. Das Bewusstsein ist dabei zweifelsohne erhalten, auch die Sensibilität erscheint nicht vermindert, an einzelnen Partieen des Rumpfes, namentlich am Bauche, ist die Empfindlichkeit sogar erhöht, so dass Berührungen an diesen Stellen dem Thiere ungemein schmerzhaft zu sein scheinen.

6 h 20 m Das Thier wird wieder chloroformirt: sobald die Narkose absolut geworden, hören alle Bewegungen auf, die Muskeln erschlaffen vollständig. Da Respirationsstillstand droht, wird künstliche Respiration eingeleitet und so das Thier am Leben erhalten. Während der Narkose geht etwas flüssiger höchst übelriechender Darminhalt und viel stinkendes Gas ab.

6 h 45 m Sobald die Narkose nur etwas nachzulassen beginnt, treten die Bewegungen anfangs schwach, dann immer stärker wieder auf und bald ist der Zustand wieder der nämliche wie vor der Narkose. — Die heftigen Bewegungen lassen sich durch starken sensiblen Reiz, z. B. durch heftiges Quetschen der Pfote, durchaus nicht unterdrücken, sondern werden dabei eher heftiger. Dass das Thier dabei den Schmerz deutlich empfindet, ist sicher wahrzunehmen. Unterdessen ist das im geschilderten Zustande befindliche Thier auch sehr beisslustig geworden, es fährt mit den Zähnen nach jedem Gegenstand, mit welchem man es berührt.

7 h 20 m Der Zustand hat dazwischen, wenn die mit Trismus verbundenen Extensionsbewegungen vorherrschen, entschieden den Charakter von Convulsionen, doch ist das Thier immer bei Bewusstsein und hat Empfindung, scheint starke Kolikschmerzen zu haben und ist sogar sehr empfindlich. Es ist noch im Stande mitunter sich aufzurichten und in der beschriebenen hahnentrittartigen Weise gleichsam wie auf Stelzen gehend willkürlich ein Stück weit sich fortzubewegen, indem es sich an den Wänden anstützt, bis es dann wieder durch die beständigen ataktischen Mitbewegungen an der weiteren Ausführung der willkürlichen Bewegung verhindert wird und sich überschlagend zusammenstürzt. Berührungen am Bauche und am Brustkorb sind ihm besonders empfindlich und veranlassen das Thier um sich zu beissen und den Versuch zum Aufstehen zu machen. — Die Bewegungen lassen sich reflectorisch nicht unterdrücken.

8 h — m Der Zustand ist noch genau der nämliche.

Am Morgen des folgenden Tages wird das Thier todt und bereits kalt gefunden, starr und mit krampfhaft aufgesperrtem Maul. Der Tod scheint nicht etwa durch Muskellähmung, sondern durch Erstickung eingetreten zu sein.

Bei der Section zeigt sich, dass der Darm durchweg stark contrahirt ist und seine Wandung in Folge der bedeutenden Verengerung

des Lumens verdickt erscheint. Auf den in Folge der Verengerung des Darmrohres stark gewulsteten Schleimhautfalten finden sich kleine punkt- und strichförmige Ekchymosen. Der Darm enthält eine bräunliche, furchtbar stinkende Flüssigkeit. Die Blase ist prall gespannt und sehr ausgedehnt; aus derselben werden 170 C.-Ctm. leicht getrübten Harns entleert. Der Harn ist eiweissfrei, enthält Spuren von Blei, aber kein unzersetztes Bleiradical.

Der Versuch zeigt den typischen Verlauf der acuten allgemeinen Bleivergiftung am Hunde, wie er sich unter den gleichen Verhältnissen ganz constant beobachten lässt. Die Erscheinungen unterscheiden sich wesentlich von den bei Kaninchen beobachteten, namentlich durch den eigenthümlichen, mit nichts zu vergleichenden, oft den Convulsionen ähnlichen, aber mit denselben nicht identischen Zustand, welcher einigermaassen an die höchsten Grade der Chorea beim Menschen erinnert. Die beim Kaninchen das Wirkungsbild vorzugsweise beherrschende Muskellähmung scheint hier gänzlich zu fehlen, während die Erscheinungen von Seiten des Darmes bei beiden Thiergattungen in gleicher Weise hervortreten.

Bei jenem oben eingehend geschilderten Zustande unausgesetzter heftiger Bewegungen handelt es sich ohne Frage, wenigstens theilweise, um einen Reizzustand innerhalb der motorischen Sphäre. Dass der Sitz dieser Reizung ein centraler ist, dafür spricht schon mit Bestimmtheit die Thatsache, dass in der absoluten Chloroformnarkose die Bewegungen völlig sistiren. Man kann das Nämliche natürlich auch durch Curare erreichen, aber man muss zu dem Ende die Curarewirkung bis zu den höchsten Graden steigern: so lange man auf Reizung eines Nervenstammes noch die geringste Zuckung der Muskeln erhält, sind jene eigenthümlichen Bewegungen auch noch nicht geschwunden.

Die Frage, in welchem Theile des Centralnervensystems der Sitz der Erregung zu suchen ist, lässt sich innerhalb gewisser Grenzen wohl beantworten. Der eigenartige Charakter jenes Zustandes deutet darauf hin, dass weder die Reflexcentren des Rückenmarks noch die sogenannten „Krampfcentren" in der Medulla oblongata von der Wirkung betroffen sind. Im letzteren Falle würden wahrscheinlich noch andere in der Medulla oblongata gelegene Centren afficirt sein, was, wie sich zeigen wird, durchaus nicht der Fall ist, und der Zustand unterscheidet sich von Reflexkrämpfen einerseits von epileptiformen, eklamptischen Convulsionen andererseits sehr wesentlich, wenn er in seinen höheren Graden auch mitunter an die letzteren erinnert. Dass das Rückenmark bei der Wirkung

icht betheiligt ist, geht auch daraus hervor, dass Rückenmarksdurch-
:hneidung alle Bewegungen sofort aufhören lässt. Die Wirkung rstreckt sich daher zweifelsohne auf bestimmte im Gehirn ge-egene motorische Centren.

In welchem Theile des Gehirns wir dieselben zu suchen aben, diese Frage lässt sich weniger leicht entscheiden. Die That-ache, dass Bewusstsein, Wille und Sensibilität zugleich erhalten leiben, macht es wahrscheinlich, dass die Wirkung sich nicht auf ie grossen Hemisphären erstreckt. Mit den Erscheinungen, wie sie ei Affection der Grosshirnhemisphären beobachtet worden sind[1]), timmt der geschilderte Zustand auch nicht überein, mit Ausnahme es eigenthümlichen „Hahnentritts“, wie ihn Goltz bei seinen Ver-uchshunden beschrieben hat. Man würde daher per exclusionem u dem Schluss gelangen, dass die von der Wirkung des Bleis be-:offenen motorischen Centren wahrscheinlich im Mittelhirn oder im Kleinhirn gelegen sind, ohne indess zur Entscheidung dieser Alter-ative einen positiven sicheren Beweisgrund geltend machen zu .önnen. Wie dem aber auch sein mag, so darf doch als sicher an-enommen werden, dass das Blei gewisse im Gehirn gele-ene motorische Centren heftig erregt. Für das Vorhanden-ein eines Reizzustandes sprechen mit Sicherheit die unausge-etzten zuckenden Bewegungen, während das Zustandekommen ener eigenthümlichen ataktischen Mitbewegungen nicht nothwen-igerweise auf eine Reizung zurückzuführen ist. Eine sichere Deu-ung dieser höchst interessanten Wirkung wird daher erst möglich ein, wenn die Frage nach der Function der einzelnen Hirntheile ı befriedigenderer Weise gelöst sein wird.

Es könnte dem gegenüber nur noch der Einwand geltend ge-nacht werden, dass es sich dabei nicht um eine directe, sondern ım eine secundäre, mittelbare Wirkung handle, bedingt durch Stö-ungen und Veränderungen, welche das Blei möglicherweise auf ınderen Gebieten des Organismus zu Wege bringt: vor Allem könnte man in dieser Hinsicht an das Circulations- und Respirationssystem denken. Es ging jedoch schon aus der einfachen Beobachtung, die an den mit Blei vergifteten Hunden gemacht werden konnte, hervor, dass eine tiefer greifende directe Affection im Gebiete des Circulations- und Respirationssystems augenscheinlich nicht vorlag. Darauf wies schon die Thatsache hin, dass die Thiere eine verhältnissmässig so lange Zeit hindurch jenen eigenartigen Zustand ertrugen und

1) Vgl. Goltz u. Gergens, Pflüg. Arch. Bd. XIII. S. 1 u. Bd. XIV. S. 412.

dass erst zuletzt nach Verlauf vieler Stunden die lebenswichtigsten Körperfunctionen indirect soweit afficirt wurden, dass der Tod eintrat.

Zwei an stark curarisirten Hunden während der acuten Bleivergiftung angestellte Blutdruckversuche ergaben denn auch, dass das Blei eine directe Einwirkung auf das Circulationssystem in keiner Weise ausübt, was sich auch bereits durch die Versuche an Kaninchen herausgestellt hatte, abgesehen davon, dass bei diesen Thieren der Herzmuskel an der allgemeinen Lähmung Theil nimmt.

Der folgende Versuch möge zur Bestätigung dienen.

b) Mittelgrosse Pudelhündin.

Zeit:	
12 h 5 m	Injection von 0,090 Grm. essigsaures Bleitriäthyl in eine Vena saphena.
5 h — m	Der bekannte Chorea-ähnliche Zustand ist eingetreten, ausserdem die Erscheinungen von Seiten des Darmes.

Blutdruckversuch am grossen Ludwig'schen Kymographion.

Zeit:		Pulse in 10 Sec.:			Blutdruck in Mm. Hg:		
6 h 45 m		23	27	26	138	133	135
		28	30	25	135	136	140
6 h 46 m	Das Thier wird curarisirt, doch nicht bis zur absoluten Wirkung, daher die Zuckungen auch nicht vollständig aufhören. Künstliche Respiration eingeleitet.						
6 h 55 m		30	25	27	140	145 (Z)[1]	138
		28	23½	22½	138	147 (Z)	152 (Z)
6 h 56 m		28	25½	25	143	143	141
		25½			140		
	Beide Vagi werden durchschnitten, um äussere Einflüsse auf die Circulation möglichst auszuschliessen.						
7 h 3 m		35	35	34	158	179	169
		34½	31½	32½	176	158	162
7 h 4 m		32½	32½	33½	178	171	185
7 h 10 m	Das periphere Ende des rechten Vagus gereizt. Blutdruck sinkt bis 76 (Herzstillstand), steigt nach der Reizung wieder bis 204.						
				33			161
7 h 12 m			33	33½		163	160
7 h 14 m			34	33		167	163
7 h 15 m	Die Luftzufuhr wird abgeschnitten.						
7 h 16 m		33	33	31½	177	184	187
	Blutdruck steigt allmählich bis 212. Künstliche Respiration wieder begonnen. Blutdruck sinkt allmählich wieder bis 184.						
7 h 19 m	Chloroformdämpfe zugeführt.						
			33	33		181	169
	Blutdruck fällt constant.						

1) Die vor der Vagusdurchschneidung von Zeit zu Zeit durch stärkere Bewegungen bedingten Schwankungen im Blutdruck und in der Pulsfrequenz sind durch (Z) bezeichnet.

Zeit:	Pulse in 10 Sec.:			Blutdruck in Mm. Hg:		
7 h 21 m	36			111		
	Chloroform ausgesetzt.					
7 h 22 m	36½	37	36	121	124	122

Schliesslich Rückenmarksdurchschneidung, wodurch die Zuckungen sofort sistiren und der Blutdruck unmittelbar absinkt.

Versuch beendet.

Der Versuch beweist, dass der Herzmuskel, das Centrum und die Endigungen der Vagi, das vasomotorische Centrum, die Gefässnerven und Gefässmuskeln sich in intactem Zustande befinden, dass sie weder abnorm erregt sind, noch ihre Reizbarkeit vermindert ist. Ich komme später auf diese Thatsache wieder zurück; sie ist von Interesse in negativem Sinne, weil die Anschauung eine sehr verbreitete ist, nach welcher die Symptome der chronischen Bleivergiftung zum grossen Theile von einer Wirkung des Bleis auf die Gefässe abhängen sollen. Somit steht fest, dass jener eigenthümliche Chorea-ähnliche Zustand der mit Blei vergifteten Hunde nicht etwa eine Folge von Circulationsstörungen ist.

Ebenso unzulässig ist aber die Annahme, dass es sich dabei um urämische Erscheinungen handeln könnte. Einmal sind die Symptome ganz anderer Art: die Urämie[1]) äussert sich bei Hunden theils in Koma, theils in Convulsionen, wobei jedoch stets Störungen des Bewusstseins auftreten und die Depression im Gebiete des Nervensystems stets überwiegt; sodann aber geht aus dem oben mitgetheilten Versuche hervor, dass von einer Verminderung der Harnsecretion bei der acuten Bleivergiftung der Hunde nicht die Rede ist. Auch auf diese Thatsache komme ich später noch einmal zurück.

Endlich könnte man noch vermuthen, dass jener eigenthümliche Zustand mit den Darmerscheinungen in irgend einer Weise zusammenhänge, resp. durch die letzteren bedingt sei. Auch dieser Einwand liess sich auf experimentellem Wege beseitigen: es gelingt wie bei Kaninchen, die Darmerscheinungen durch Atropin zu beseitigen, und doch bestehen die Gehirnsymptome ungestört fort.

Somit darf der obige Satz, dass das Blei direct erregend auf gewisse im Gehirn gelegene motorische Nervencentren einwirkt, wohl als feststehend gelten.

Ausser diesen werden aber wahrscheinlich auch gewisse peripher gelegene Nervencentren durch das Blei erregt. Auf

---

1) Vgl. Zaleski, Untersuchungen über den urämischen Process und die Function der Niere. Tübingen 1865.

eine derartige Wirkung müssen wir die Erscheinungen, die sich von Seiten des Darmes geltend machen, zurückführen. Dieselben gestalten sich bei Hunden genau so wie bei Kaninchen, nur dass nicht immer Durchfälle dabei vorhanden sind, was, wie ich glaube und noch näher begründen werde, von mehr nebensächlicher Bedeutung ist. Es handelt sich auch hier einerseits um eine allgemeine Contraction, andererseits um eine Vermehrung der peristaltischen Bewegung des Darms; auch hier lassen sich, wie oben bemerkt, die Erscheinungen durch wenige Milligramme Atropin vollständig beseitigen, und zwar noch sicherer und dauernder als bei Kaninchen, entsprechend der viel präciseren Wirkung, die das Atropin auf Hunde ausübt. Ausserdem lassen sich bei Hunden in weit mehr ausgesprochener Weise eigentliche Kolikanfälle, auch bei der acuten Allgemeinvergiftung mit Blei, beobachten. Diese Anfälle dauern oft zehn Minuten und länger an, das Thier empfindet augenscheinlich sehr heftige Schmerzen, steht in sehr charakteristischer Stellung da, strengt die Bauchpresse stark an und stösst Klagelaute aus. Auch nachdem der eigentliche Anfall vorübergegangen, sind stärkere Berührungen des Bauches dem Thiere höchst schmerzhaft: wahrscheinlich geht diese eigenthümliche Empfindlichkeit vom Peritoneum aus, welches durch die starke Contraction des ganzen Darmes mit afficirt wird.

Was die anatomische Beschaffenheit des Darmes anlangt, so findet man meist, abgesehen von der allgemeinen Contraction, nichts Abnormes. Die in dem oben mitgetheilten Versuche beobachteten kleinen Ekchymosen auf der Höhe der Schleimhautfalten des Darmes sind durchaus kein constantes Symptom, für gewöhnlich zeigt die Schleimhaut keinerlei Veränderungen, nur ist sie stets sehr blass und wegen der bedeutenden Verengerung des Lumens stark in Falten gelegt. Es darf daher angenommen werden, dass es sich in den Fällen, wo jene Ekchymosen beobachtet werden, um eine ganz secundäre Erscheinung handelt, welche wahrscheinlich mit der bedeutenden Contraction des ganzen Darmrohres in Zusammenhang steht und daher durch eine mehr mechanische Einwirkung zu erklären ist.

Was endlich die Beschaffenheit des Harns anlangt, so ist auch diese während der acuten allgemeinen Bleivergiftung kaum verändert. Eiweiss oder Gallenfarbstoffe waren nie im Harn nachzuweisen, ebensowenig unverändertes Bleitriäthyl, wohl aber, wie schon bemerkt, minimale Bleimengen. Eine erhebliche Verminderung in Bezug auf die Quantität der secernirten Harnmenge war nicht zu

beobachten, wenngleich die während der Dauer der Versuche entleerten Harnquantitäten bei den verschiedenen Individuen sehr verschiedene waren. Eine genauere Messung erschien jedoch aus dem genannten Grunde überflüssig.

Somit lassen sich die Erscheinungen, welche bei der acuten allgemeinen Bleivergiftung an Hunden zu Tage treten, leicht zusammenfassen: das Blei afficirt bei diesen Thieren gewisse theils central theils peripher gelegene vorzugsweise motorische nervöse Apparate, wodurch einerseits jener eigenthümliche Chorea-ähnliche Zustand, andererseits die Erscheinungen von Seiten des Darmes bedingt sind. Eigentliche Muskellähmung, wie bei Kaninchen, lässt sich bei Hunden nicht beobachten: die Thiere gehen zwar schliesslich meist unter Erscheinungen von Parese zu Grunde, aber hierbei handelt es sich wohl wahrscheinlich um eine Uebermüdung der so ungemein angestrengt thätigen motorischen Apparate; jedenfalls lässt sich eine Muskellähmung nicht direct nachweisen. In dieser Ueberanstrengung, sowie gleichzeitig in dem Umstande, dass durch die stundenlang dauernden abnormen extravaganten Bewegungen schliesslich auch die Respiration und Circulation stark afficirt werden müssen, ist jedenfalls die Todesursache der acuten allgemeinen Bleivergiftung bei Hunden zu suchen.

Der quergestreifte Muskel des Hundes ist demnach der Wirkung des Bleis gegenüber scheinbar resistenter als der Kaninchenmuskel, der so rasch durch das Blei afficirt wird. Dass der Muskel des Hundes absolut immun dem Blei gegenüber sei, diese Annahme ist unwahrscheinlich: wenn es gelänge den Hund 12 bis 24 Stunden lang in absoluter Chloroformnarkose zu halten, um die schädlichen Folgen der Hirnwirkung zu beseitigen, so würde sich durch Einführung sehr grosser Dosen Bleitriäthyl wahrscheinlich auch eine directe Muskellähmung erzielen lassen. Diese Versuche sind jedoch kaum ausführbar. Uebrigens ist die grössere Resistenzfähigkeit des Hundemuskels dem Blei gegenüber vielleicht nur eine scheinbare, wenn man die Grösse der relativen Dosen erwägt. Die tödtlich endende Muskellähmung tritt bei Kaninchen erst nach einer Gabe von 20 Mgrm. pro Kilo ein, während bei Hunden die ebenfalls zum Tode führenden Wirkungen auf nervöse Apparate bereits durch eine Dosis von 8—10 Mgrm. pro Kilo hervorgerufen werden. Beim Kaninchen werden von vorne herein die quergestreiften Muskeln gelähmt, und wahrscheinlich ist dies der Grund, weshalb sich bei diesen Thieren Wirkungen auf central gelegene motorische Apparate nicht wahrnehmen lassen. Da die glatten Muskeln an der Lähmung

jedoch nicht participiren, vielmehr völlig intact bleiben, so treten die Darmerscheinungen, die wir ebenfalls auf eine Reizung nervöser Apparate zurückführen müssen, bei Kaninchen in gleicher Weise wie bei Hunden hervor.

Ich stellte nun ferner auch an Hunden Versuche an, chronische Vergiftungen durch Einführung von Bleitriäthyl zu erzielen.

Versuche, chronische Bleivergiftungen an Hunden hervorzurufen, sind bereits in nicht geringer Zahl und mit ziemlich übereinstimmenden Resultaten angestellt worden. Wibmer (5) sah Hunde, welche einige Wochen hindurch mit Plumb. acetic. gefüttert worden waren, unter Erscheinungen von „Durchfall, Erbrechen und Muskellähmung“ zu Grunde gehen. Muskeln und Rückenmark waren verhältnissmässig besonders bleireich, so dass Wibmer annimmt, dass das Blei direct einerseits die Muskeln andererseits das Rückenmark afficire, eine Annahme, in welcher jedenfalls zum Theil Richtiges enthalten ist. Ferner sah Mitscherlich (6) einen Hund, welchem täglich eine Quantität Plumb. acetic. in den Magen gebracht wurde, unter den Symptomen von Mattigkeit, Parese, breiigen Stühlen, Erbrechen und geringen Zuckungen am 11. Tage zu Grunde gehen. Gusserow (27) beobachtete an einem Hunde, der 27 Tage lang je 2,0 Plumb. sulph. erhielt und dann getödtet wurde, Appetitverlust, Mattigkeit und leichte Parese der Hinterbeine. Rosenstein (38) theilt vier Versuche an Hunden mit: im ersten Versuche wurde 20 Tage hindurch Plumb. acetic. in steigender Dosis von gr. 1/3 bis 1 gegeben: es trat Appetitverlust, Verminderung der Harnsecretion und Tod unter Convulsionen und Koma ein. Im zweiten Falle wurden Kolikanfälle, Zuckungen, Tremor, geringe Diurese mit gallenhaltigem Harn, Parese der Extremitäten und endlich krampfartige allgemeine klonische Zuckungen beobachtet; der Tod trat am 35. Tage nach steigenden Dosen von gr. jj — Xj Plumb. acetic. ein. Im dritten Versuche wurde mehrere Monate hindurch Plumb. acetic. in Gaben von gr. ß — ʒ jß gereicht; hier wurden Kolikanfälle, spärliche Secretion eiweissfreien aber gallenhaltigen Harns, heftige Zuckungen aller Muskeln mit Hin- und Herschleudern des ganzen Körpers, schliesslich Convulsionen und Koma beobachtet. Im vierten Falle endlich wurde ebenfalls mehrere Monate hindurch Plumb. acetic. in Gaben von gr. j — ℈ jj gegeben: auch hier traten die nämlichen Erscheinungen auf; Convulsionen mit Bewusstlosigkeit, Amaurose und Koma beendigten das Bild. — Endlich publicirt Heubel (52) vier Fälle von experimenteller chronischer Bleivergiftung an Hunden; die Thiere erhielten 0,2 — 0,5 Plumb. acetic. pro die; in einem fünften Falle wurden 1,3 Grm. des Salzes in die Venen injicirt. Heubel beobachtete an diesen Thieren Abmagerung, Appetitverlust, Kolikanfälle, paretische Schwäche, besonders der hinteren Extremitäten, Verstopfung, dann Zunahme der Schwäche, Zittern, schliesslich epileptiforme Convulsionen mit verminderter Reflexerregbarkeit, Verminderung der Diurese und Wasseraufnahme, Secretion gallenhaltigen Harns, endlich Koma und Tod. — Schliesslich sind noch die Versuche von Blake (72) zu erwähnen, bei welchen Hunden essigsaures Blei direct in die Venen injicirt wurde, was bei den ersten mit Bleipräparaten an Thieren ange-

stellten Experimenten, den Versuchen von Orfila (4) und Gaspard (3) ebenfalls geschehen war. Blake nimmt an, dass das Blei einerseits auf die muskulösen Wandungen der Arterien einwirke, andererseits die willkürlichen Muskeln lähme, von welcher Wirkung auch die Muskelfasern der Herzventrikel betroffen würden.

Es braucht nicht erst darauf hingewiesen zu werden, dass die erwähnten Versuche nicht ganz rein sind, da ein Theil der beobachteten Erscheinungen auch der lokalen Wirkung, welche das Bleisalz auf die Applicationsorgane ausübt, sein Entstehen verdanken kann. Immerhin darf angenommen werden, dass der grössere Theil der geschilderten Symptome in der That durch die Allgemeinwirkung des Bleis hervorgerufen ist. Es treten uns auch in diesen Versuchen entgegen: Erscheinungen von Seiten des Darmes und Erscheinungen von Seiten der nervösen Centralorgane; erstere geben sich in Kolikanfällen, die bald mit Durchfällen bald mit Verstopfung verbunden sind, letztere in Zittern und krampfartigen Zuckungen zu erkennen, die aber oft auch mit paretischen Erscheinungen combinirt sind. Die Zuckungen werden schliesslich als Convulsionen geschildert, und meist tritt der Tod ein, nachdem ein Stadium der Bewusstlosigkeit, des Komas vorhergegangen.

In sehr ähnlicher, wenn auch nicht in genau gleicher Weise gestalten sich die Erscheinungen der durch Bleitriäthyl hervorgerufenen chronischen Bleivergiftung bei Hunden. Die Symptome sind zunächst allgemeiner Art, es tritt Abmagerung, bedeutende Abnahme des Körpergewichts und Appetitverlust ein. Sehr frühzeitig lassen sich Erscheinungen von Seiten des Darmes beobachten: zunächst in Form von profusen Durchfällen, die sich stets durch Atropin auf mehrere Tage beseitigen lassen, dann kommen auch die charakteristischen Kolikanfälle zum Ausbruch. In dieser Weise kann es wochenlang fortgehen, wenn man täglich nicht mehr als etwa 10 bis 20 Milligramme Bleitriäthylacetat subcutan injicirt. Schliesslich treten bei dem schon sehr abgemagerten Thiere die uns schon bekannten Erscheinungen von Seiten des Centralnervensystems auf, jene eigenthümlichen zuckenden Bewegungen und jene auffallende Ataxie, die bei der chronischen Vergiftung allerdings auch mit einer Parese der Extremitäten verbunden zu sein pflegt. Diese Zuckungen können sich so steigern, dass sie täuschend an Convulsionen erinnern, doch ist das Bewusstsein, soweit sich das beurtheilen lässt, dabei nie aufgehoben. Zugleich lässt sich auch eine Abschwächung in der Intensität der Herzaction beobachten. Der Tod tritt dann meist sehr plötzlich während eines solchen Anfalles ein. Dass wäh-

rend der chronischen Vergiftung die Harnsecretion bei einem Thiere, welches sehr reducirt ist, Nahrung und Flüssigkeit nur noch in sehr geringen Mengen aufnimmt und dabei an profusen Durchfällen leidet, vermindert ist, hat nichts Auffallendes. Von einer exorbitanten Verminderung ist jedoch durchaus nicht die Rede. So konnte ich in einem Versuche während 34 Tagen $5\frac{1}{2}$ Liter Harn sammeln, wobei die unvermeidlichen Verluste nicht mitgerechnet sind. Der Harn war stets eiweissfrei, die Farbe bisweilen etwas dunkel, doch konnten Gallenfarbstoffe niemals mit Sicherheit nachgewiesen werden. Auf Bleitriäthyl wurde stets mit negativem Resultate untersucht, während Blei in geringen Mengen aufgefunden werden konnte; aus nahezu 3 Litern Hundeharn wurden z. B. 0,0034 Grm. Blei isolirt. Die dabei angewandte Untersuchungsmethode ist oben bereits in ihren Grundzügen geschildert worden.

Wenn daher die früheren Beobachter bei der chronischen Bleivergiftung der Hunde eine abnorme Verminderung der Harnsecretion und einen bedeutenden Gehalt an Gallenfarbstoffen im Harn beobachtet haben, so handelt es sich dabei augenscheinlich um Folgezustände der lokalen Wirkung, welche das Bleisalz auf den Verdauungstractus ausübt und welche überhaupt das Wirkungsbild entschieden modificiren muss.

Es zeigt sich also auch hier, und das muss besonders betont werden, dass die Erscheinungen der acuten und der chronischen allgemeinen Bleivergiftung im Grunde vollkommen mit einander übereinstimmen: das was bei der chronischen Vergiftung noch hinzutritt, ist vorzugsweise durch die Eigenthümlichkeiten einer solchen bedingt, namentlich die Störungen der allgemeinen Körperernährung, die Abmagerung, die Gewichtsabnahme u. dgl. Dass bei chronisch vergifteten Hunden auch die Zeichen einer beginnenden Lähmung hervortreten, was bei der acuten Vergiftung sich nicht beobachten lässt, ist von Interesse: wahrscheinlich handelt es sich hier um eine beginnende Affection der quergestreiften Muskeln von Seiten des Bleis, die bei der acuten Vergiftung aus den bereits oben angedeuteten Gründen nicht eintritt, während umgekehrt bei Kaninchen die Wirkung des Bleis auf die nervösen Centralapparate sich nicht geltend machen kann wegen der so frühzeitig erfolgenden Lähmung aller willkürlichen Muskeln. So erklärt es sich denn ohne Zwang, warum das äussere Bild der allgemeinen Bleiwirkung bei beiden Thiergattungen nach den genannten Richtungen hin ein so ganz verschiedenes ist.

---

4. Die Bleiwirkung an Katzen.

Bei den an Katzen angestellten Versuchen wurde das Bleiradicalsalz stets subcutan applicirt, und erwiesen sich hierbei Gaben von 50 Milligrammen als sicher tödtlich. Auch hier beobachtet man nach der Injection zunächst eine Reihe von Erscheinungen, die durch die Wirkung des Bleitriäthyls bedingt sind: es treten Salivation, Nausea, Würgbewegungen, Erbrechen, Störungen der Respiration u. dgl. ein. Diese Erscheinungen schwinden jedoch bald, und das Thier verhält sich anscheinend völlig normal, bis dann endlich die Symptome der eigentlichen Bleiwirkung sich auszubilden beginnen. Wie die letzteren sich bei der Katze gestalten, lehrt der folgende Versuch:

a) Grosse Katze.

Zeit:

6 h 45 m Abends (20/XII.), werden 0,050 Grm. essigsaures Bleitriäthyl subcutan injicirt.

(21/XII.) Am Morgen des nächsten Tages wird das Thier in folgendem Zustande gefunden: das Thier liegt auf der Seite, macht keine willkürliche Ortsveränderung mehr, während die Muskeln der Extremitäten und des Rumpfes unaufhörlich zittern und zucken. Das Bewusstsein und die Sensibilität sind erhalten, die Reaction der Muskeln auf Reize mit inducirten Strömen anfänglich kaum abgeschwächt, nach wenigen Reizungen werden aber die Contractionen schon erheblich schwächer. Bisweilen schreit das Thier mit klagender Stimme, die Berührung des Bauches scheint schmerzhaft zu sein; Kollern im Bauche, aber keine Durchfälle. Athmung und Herzthätigkeit sind ziemlich regelmässig und nur wenig abgeschwächt. Dieser Zustand dauert sehr lange in gleicher Weise an.

7 h — m Abends. Im Ganzen ist der Zustand der gleiche, nur ist das Zucken nicht mehr so heftig und die Lähmungserscheinungen prävaliren.

(22/XII.) Am Morgen darauf wird das Thier todt gefunden.

Section: Magen mit galligem Inhalt gefüllt, Schleimhaut normal. Leber und Nieren blutreich. Darm sehr contrahirt, mit theils flüssig gelbem theils schmierig braungrünem Inhalt, Schleimhaut normal. In der Blase eine nicht unbedeutende Menge eines klaren Harns mit Spuren von Eiweiss. Herz schlaff, Lungen collabirt, nicht ödematös. Im Gehirn und Rückenmark nichts Abnormes zu finden.

Die Erscheinungen der allgemeinen Bleiwirkung bei der Katze sind also gewissermassen aus den uns schon bekannten Symptomen, wie sie bei Hunden einerseits bei Kaninchen andererseits auftreten, combinirt: je rascher die Wirkung sich ausbildet, um so mehr überwiegen die Erscheinungen der Erregung central gelegener

motorischer Apparate, die unausgesetzten zuckenden Bewegungen, je allmählicher und langsamer die Wirkung eintritt, um so mehr prävaliren die Lähmungserscheinungen. Dass die Ursache für jene eigenthümlichen Zuckungen in der That in den nervösen Centralorganen zu suchen ist, lässt sich auch hier auf experimentellem Wege leicht nachweisen, indem während der absoluten Chloroformnarkose die Zuckungen völlig aufhören, um mit dem Schwinden der Narkose sofort wieder zu beginnen. Schwieriger ist es, mit Sicherheit den Beweis zu führen, dass die bei der Katze zu Tage tretenden Lähmungserscheinungen wie beim Kaninchen durch eine Affection der willkürlichen Muskeln von Seiten des Bleis bedingt sind, schwieriger, weil diese Lähmung bei der Katze lange nicht so vollständig ist, bei Weitem nicht den hohen Grad erreicht wie beim Kaninchen, und geringere Unterschiede in der Muskelerregbarkeit sich bei Säugethieren sehr schwer mit Sicherheit constatiren lassen. Das liess sich aber auch hier beobachten, dass der unter der Wirkung des Bleis stehende Muskel weit rascher ermüdet als der normale.

Erscheinungen von Seiten des Darmes treten bei der Katze genau so auf, wie bei den anderen Thiergattungen; dass dabei nicht immer Durchfälle vorhanden sind, wie z. B. in dem oben mitgetheilten Versuche, in welchem überhaupt keine Stuhlentleerung stattfand, ist, wie ich glaube und unten noch näher begründen werde, von keiner grossen Bedeutung.

Auf die genannten Erscheinungen beschränken sich die Wirkungen des Bleis auch bei diesen Thieren. Dass das Thier so lange Zeit hindurch den Zustand erträgt, obgleich derselbe von vornherein so bedenklich aussieht, dass man unmittelbar den Tod erwartet, beweist schon, dass das Respirations- und Circulationssystem nicht direct afficirt werden, dass der Organismus vielmehr erst allmählich den schädlichen Folgen der centralen Erregung und peripheren Lähmung unterliegt.

Das beweist auch der folgende Versuch, welcher ausserdem dadurch von Interesse ist, dass in demselben die Bleiwirkung sich sehr allmählich entwickelt, die Lähmungserscheinungen daher bedeutend prävaliren.

b) Grosse Katze.

Zeit:	
6 h 20 m	Abends (27/XII.) Subcutan werden 0,050 essigsaures Bleitriäthyl injicirt. Die Injection ist sehr schmerzhaft.
6 h 22 m	Erbrechen, welches sich während einiger Minuten 7- bis 8-mal wiederholt. Heftige Salivation. Das Thier klagt laut.

ı 35 m Das Erbrechen hat sich noch einige Male wiederholt. Kothentleerung. Respiration ruckweise, stöhnend.

ı — m Die Erscheinungen sind vollständig geschwunden, das Thier befindet sich wohl.

Am folgenden Tage (28/XII.) hat sich die Bleiwirkung in geringem ıde entwickelt. Auffallend ist besonders eine Unsicherheit und Schwä- in den Bewegungen, namentlich des Hinterkörpers, der häufig zumensinkt. Bewusstsein und Sensibilität, Herzaction und Athmung mal. Spärliche flüssige Darmentleerungen mit anscheinend heftigen likschmerzen.

Am folgenden Tage (29/XII.) ist die Schwäche noch exquisiter, das ier liegt halb auf der Seite; zugleich hat sich ein fast unausgesetztes tern, besonders des Kopfes, aber auch an den Extremitäten, eingellt. Starke Kolikanfälle, während welcher das Thier laut schreit. wusstsein und Sensibilität intact.

Bei diesem Zustande des Thieres wird der folgende Blutdruckrsuch angestellt.

(Vor dem Aufbinden des Thieres wird dasselbe leicht chloroformirt l dann zum Versuche präparirt, während es wieder erwacht. Beide gi werden durchschnitten. Gleich nach der Injection des Cures in die Vene treten Erstickungskrämpfe ein, und es droht Herzllstand. Durch schleuniges Einleiten künstlicher Respiration wird Thier noch gerettet. Hierdurch aber, sowie durch die Nachwirkung Chloroforms, ist der Blutdruck anfänglich sehr niedrig; er erholt h jedoch, wie der Versuch zeigt, binnen wenigen Minuten. Dies ist h der Grund, weshalb der Blutdruck fast durch den ganzen Versuch durch immer etwas im Steigen begriffen ist.)

Zeit:	Pulse in 10 Sec.:			Blutdruck in Mm. Hg:		
ı 35 m	33	34	34	19	22	25
h 39 m	36	36	35½	70	71	71
	36			71		
ı 42 m	35	37	36	81	83	86
ı 44 m	36½	37	36	91	93	92

Da noch Zuckungen vorhanden, wird noch mehr Curare eingeführt bis zur absoluten Bewegungslosigkeit. Hierdurch aber tritt zugleich Lähmung der Vagusenden im Herzen ein, so dass von jetzt ab Reizung der peripheren Vagusstümpfe mit maximalen Strömen fast erfolglos bleibt.

ı 48 m	Reizung des rechten peripheren Vagusstumpfes.					
	37	37	36	79	80	80
	37½	35	35	82	86	86
ı 49 m	Reizung beendet.					
	35	35	35	89	98	98
	35			91		
h 54 m	Die Luftzufuhr wird verringert.					
	33			116		
h 55 m	Die Luftzufuhr wird gänzlich abgeschnitten.					
	33½	33½	33	127	134	135

Zeit:	Pulse in 10 Sec.:			Blutdruck in Mm. Hg:		
	Die Luftzufuhr wird allmählich wieder eingeleitet.					
	33½	34	33½	131	125	103
5 h 56 m	33	34	33½	103	110	116
	33½			116		
5 h 59 m	33. Aorta comprimirt: Blutdruck steigt während der Compression bis: 147, sinkt nach Aufheben derselben wieder bis: 77, und steigt dann wieder auf die frühere Höhe.					
6 h — m	34	33½	32½	121	127	127
	1,0 Grm. Chloralhydrat in die Vene injicirt.					
6 h 1 m		29	22½	127—73; 73—20		

Noch 14 Pulse. Blutdruck sinkt von 20 bis zur Abscisse. Herzstillstand.

Der Versuch beweist, dass abgesehen von einer beginnenden wenn auch noch nicht hochgradigen Schwäche der Herzaction das Circulationssystem von Seiten des Bleis auch bei Katzen keine directen Veränderungen erleidet. Nachdem die Vagi durchschnitten, um alle reflectorischen, durch die Vagusfasern vermittelten Einwirkungen auszuschliessen, ist die Pulsfrequenz völlig constant, der Blutdruck, durch die anfänglichen Eingriffe erniedrigt, hebt sich sehr bald wieder, die Reizbarkeit des vasomotorischen Centrums ist intakt und die Gefässmuskeln sind weder gereizt noch gelähmt. Es lässt sich also auch hier darthun, dass eine Einwirkung des Bleis auf die glatten Muskelfasern nicht vorhanden ist. Die beginnende Abschwächung der Herzaction erklärt sich aus der in diesem Versuche besonders hervortretenden allgemeinen Lähmung, an welcher der Herzmuskel allmählich auch participirt.

Unter den bisherigen experimentell-pharmakologischen Untersuchungen, die zur Erforschung der Bleiwirkungen angestellt worden sind, sind Versuche an Katzen meines Wissens nicht enthalten. Es finden sich nur vereinzelte Angaben über das Verhalten von Katzen und anderen Thieren in Bleifabriken. So gibt Legrand du Saulle (24) an, dass Katzen in Bleifabriken unter Convulsionen sterben, Hunde und Mäuse dagegen nicht afficirt werden, Ratten aber unter Lähmungserscheinungen zu Grunde gehen. Bei Pferden wurden Lähmungen des Nerv. laryngeus infer. beobachtet. Diese Angaben stimmen mit meinen Resultaten insofern überein, als bei den Pflanzenfressern die Lähmungen, bei Fleischfressern die Reizungserscheinungen von Seiten des Centralnervensystems prävaliren. — Berger (73) berichtet, dass Hunde, Katzen, Hühner und Gänse in Bleiweissfabriken theils unter Lähmungen, theils unter Krämpfen zu Grunde gehen.

---

5. Die Bleiwirkung an Tauben.

Versuche, welche ich an Tauben anstellte, zeigten, dass bei diesen Thieren in ganz ähnlicher Weise wie bei Katzen sich Erscheinungen von Lähmung mit Symptomen der Reizung central

gelegener motorischer Apparate combiniren. Auch bei Tauben treten zunächst unmittelbar nach der Injection Wirkungen des Bleitriäthyls auf, die sich namentlich in Veränderungen des Respirationsmodus kundgeben. Dieselben schwinden jedoch bald wieder, und allmählich entwickeln sich dann die durch die Wirkung des Bleis bedingten Erscheinungen. Die Details sind aus dem folgenden Versuche ersichtlich:

Grosse weisse Taube.

Zeit:	
12 h — m	Subcutan werden 0,025 Grm. essigsaur. Bleitriäthyl injicirt.
12 h 7 m	Grosse Unruhe und ungemein beschleunigte Respirationsbewegungen am Kropf und an der Brust.
3 h — m	Die Erscheinungen sind geschwunden, und das Thier macht einen fast normalen Eindruck: nur eine gewisse Unsicherheit im Gange ist noch bemerkbar.
4 h — m	Mehr und mehr entwickelt sich ein Lähmungszustand: die willkürlichen Bewegungen werden immer unsicherer, schliesslich fällt das Thier fast bei jeder Bewegung zusammen.
4 h 45 m	Dieser Zustand steigert sich mehr und mehr, ausserdem macht sich aber ein Zittern und Zucken am Körper bemerkbar.
6 h 30 m	Das Thier liegt auf dem Rücken und macht keine Ortsveränderungen mehr: die Flügel und die hinteren Extremitäten, auch die Muskeln des Kopfes zittern und zucken unaufhörlich.

Durch Chloroformiren hört dieses Zittern auf. Das Thier geht während der Narkose zu Grunde.

Es vergehen also auch bei der Taube fast vier Stunden nach der Injection des Bleiradicalsalzes, bis die eigentlichen Bleiwirkungen sich einstellen.

Versuche mit Bleipräparaten an Vögeln sind bisher von Strauss (17) unter Falck's Leitung, sowie von Falck (21) selbst angestellt worden. Strauss beobachtete an Tauben und Hühnern, bei welchen eine chronische Vergiftung durch Bleiweiss herbeigeführt wurde, Störungen der Verdauung, Abnahme des Körpergewichts, allgemeine Anämie und Erscheinungen von Lähmung, welche sich bei diesen Thieren namentlich in dem unsicheren, schwankenden Gange geltend machten, und welche Falck und Strauss als „Tabes saturnina" bezeichnen. Aehnliche Resultate erhielt Falck bei seinen späteren Versuchen, die mit essigsaurem Blei an Tauben angestellt wurden.

Fassen wir nochmals die gewonnenen **Resultate** in kurzen Worten zusammen, so hat sich Folgendes ergeben:

1. *Das Blei afficirt die Substanz aller quergestreiften Muskeln, und zwar in dem Sinne, dass es zunächst nicht jede Contraction unmöglich macht, sondern dass es eine sofortige Erschöpfung des thätigen Muskels hervorruft; schliesslich verliert der Muskel auch an Er-*

regbarkeit und stirbt ab. Doch verhindert das Blei nicht den Eintritt einer wenn auch nicht hochgradigen Todtenstarre. Diese Wirkung des Bleis tritt am ausgesprochensten am Frosch und am Kaninchen hervor.

2. Das Blei afficirt gewisse central gelegene motorische nervöse Apparate: die Wirkung besteht in einer Erregung. Dadurch entstehen eigenthümliche ataktische Bewegungen, sowie ein unausgesetztes Zittern und Zucken, ein Zustand, der sich bis zu Convulsionen steigert, doch bleibt das Bewusstsein immer erhalten; auch die Sensibilität wird nicht aufgehoben. Der Ort dieser Wirkung ist in einem Theile des Gehirns, wahrscheinlich im Mittel- oder Kleinhirn zu suchen. Die Wirkung ist besonders an Hunden, aber auch an Katzen und Tauben zu beobachten.

3. Das Blei erregt gewisse in der Darmwand gelegene nervöse Apparate, welche die Darmbewegungen beherrschen und bewirkt dadurch allgemeine Contraction und Vermehrung der Peristaltik des Darmes, Kolikanfälle, Steigerung der Empfindlichkeit der ganzen Bauchgegend und meistens auch Durchfälle. Die Wirkung ist bei allen Säugethiergattungen, an denen Versuche angestellt wurden, klar ausgesprochen. Eine Wirkung auf die glatten Muskeln des Darmes, der Gefässe u. s. w. ist nicht nachweisbar. Respiration und Circulation werden nicht direct beeinflusst, abgesehen davon, dass bei den Thieren, bei welchen die Muskellähmung in den Vordergrund tritt, auch das Herz und die Respirationsmuskeln an der Lähmung theilnehmen.

V. Vergleich der durch das Thierexperiment gewonnenen Resultate mit den Symptomen der chronischen Bleivergiftung am Menschen.

Bevor es gelungen war, eine acute allgemeine Bleivergiftung experimentell hervorzurufen, fehlte den Bemühungen, die Symptome der chronischen Bleivergiftung zu deuten und auf ihre Ursachen zurückzuführen, jede sichere Basis, weil man den Grad der Unmittelbarkeit in den Beziehungen zwischen den äusseren Erscheinungen der chronischen Vergiftung und den Grundwirkungen des Bleis nicht zu beurtheilen im Stande war. Nachdem sich aber nunmehr herausgestellt hat, wie sehr die Erscheinungen der acuten und der chronischen Bleivergiftung an Thieren unter einander übereinstimmen, dürfte der Versuch, diese mit den Symptomen der chronischen Bleivergiftung am Menschen in Zusammenhang zu bringen, als nicht zu gewagt erscheinen. Ungemein zahlreich sind die ver-

schiedenen Vermuthungen, welche die Frage nach den eigentlichen Wirkungen des Bleis und deren Beziehungen zu den eigenartigen Symptomen der chronischen Bleiintoxication bisher hervorgerufen hat; bei dem ungeheuren Umfang der Literatur, welche sich an die chronische Bleivergiftung knüpft, ist es mir nicht möglich, auf eine jede der zahlreichen Publicationen hier einzugehen und all die verschiedenen Erklärungsversuche und Annahmen, welche in dieser Hinsicht gemacht worden sind, zu besprechen: ich muss mich daher darauf beschränken die wichtigeren Untersuchungen hervorzuheben und diejenigen Hypothesen, welche bisher weitere Verbreitung gefunden haben, zu berücksichtigen.

Zuvörderst kann nicht geleugnet werden, dass durch die chronische Vergiftung auch Störungen des Stoffwechsels, der Körperernährung im Allgemeinen hervorgerufen werden, die gewiss nicht ausschliesslich erst secundärer Art sind. Wir sind genöthigt anzunehmen, dass das Blei im Organismus an Eiweiss gebunden [1] circulirt und es ist denkbar, dass dadurch Veränderungen in der Umsetzung des Eiweiss hervorgerufen werden. Wie sich unter der chronischen Einwirkung des Metalls die Veränderungen des Stoffumsatzes und der Körperernährung im Detail gestalten, das muss durch genauere darauf bezügliche Untersuchungen festgestellt werden. Man ist früher vielfach geneigt gewesen, die einzelnen, bei der chronischen Bleivergiftung hervortretenden Symptome lediglich als Theilerscheinungen der allgemeinen Ernährungsstörung, als Folgezustände der Veränderungen, welche sämmtliche organischen Gewebe durch das Metall erleiden, anzusehen. So gründete z. B. Falck (20) seine Schilderung der chronischen Bleivergiftung auf die Annahme einer „allgemeinen toxischen Entmischung des Blutes, der Säfte und Gewebe“, aus welcher die einzelnen Partialleiden erst hervorgehen sollten, Clarus (22) führte die bei der chronischen Bleiintoxication beobachteten Erscheinungen auf eine „chloroanämische“ Blutmischung zurück und Girard (23) nahm in ähnlicher Weise eine allgemeine Anämie als Ursache für die verschiedenen krankhaften Störungen an.

Es kann in der That keinem Zweifel unterliegen, dass der Stoffwechsel eingreifende Veränderungen während der chronischen Bleivergiftung erleiden muss; ich brauche in dieser Hinsicht nur auf die Beobachtung von Garrod (26) zu verweisen, welcher eine Vermehrung der im Blute befindlichen Harnsäuremengen bei Bleikranken

1) Die Annahme von Mialhe (12), nach welcher die vergiftende Verbindung ein erst im Körper sich bildendes Doppelsalz von Bleichlorür und Chloralkali sein soll, ist allgemein verlassen.

nachwies und dadurch einen Schlüssel zur Erklärung der von verschiedenen Seiten, z. B. von Mérat (1), Platner (2), Charcod (32), Bucquoy (43), Murchison (44), Gubler (45), Nicaise (46) u. A. beobachteten Thatsache der Coincidenz der chronischen Bleivergiftung mit Gichtanfällen lieferte. Auch die durch die Bleiintoxication bedingte hochgradige Beeinträchtigung der Ernährung, die rasche Abmagerung, sowie die meist zu beobachtende allgemeine Anämie sprechen deutlich genug.

Trotzdem musste die Annahme, nach welcher die einzelnen Symptome der Bleivergiftung nur Folgezustände einer allgemeinen Ernährungsstörung sind, als unwahrscheinlich erkannt werden und ist daher in neuerer Zeit ziemlich vollständig verlassen worden. Trotz der grossen Mannigfaltigkeit und Verschiedenheit, welche die Symptome der chronischen Bleiintoxication auszeichnet, sind dieselben andererseits doch so typisch, so scharf charakterisirt, so streng localisirt, um diesen Ausdruck zu gebrauchen, dass sie die Ueberzeugung erwecken müssen, aus directen primären Wirkungen, welche das Blei auf bestimmte Theile des Körpers und seiner Organe ausübt, hervorgegangen zu sein. Wie wir uns diese Wirkung zu denken haben, in welcher Weise sie zu Stande kommt, ob sie durch die zwischen dem Metall und dem lebenden Eiweiss herrschenden Beziehungen bedingt ist, das ist eine Frage für sich, eine Frage, die einem jeden Pharmakon gegenüber, welches auf bestimmte einzelne Theile des Nerven- oder Muskelsystems einwirkt, aufgeworfen werden kann. Wir können uns darüber sehr verschiedene Vorstellungen bilden, um die Sache unserem Verständniss etwas näher zu bringen, Vorstellungen, die durchaus nicht werthlos sind, ohne deshalb den Rang einer Hypothese beanspruchen zu können. Eine solche Vorstellung ist es z. B., wenn Sachs annimmt, dass das lebende Eiweiss sich mit dem Blei zu einem unlöslichen Albuminat verbinde, wodurch die Functionen der Organe total aufgehoben werden können, dass die Nerven als vorzugsweise aus Eiweiss gebildete Organe ganz besonders von dieser Wirkung betroffen werden, welche letztere gleich einer um die Nerven geschlungenen Ligatur sich geltend mache.

Das sind Fragen, die erst in zweiter Linie an die Reihe kommen: zuvörderst handelt es sich darum, den Ort der Bleiwirkungen zu ermitteln, die Frage zu beantworten: auf welche Organe oder Organtheile wirkt das Blei ein, und welche Wirkungen des Metalls liegen den einzelnen Symptomen der chronischen Bleivergiftung zu Grunde? Die bisherigen Bemühungen, dieses Problem zu lösen, haben die einzelnen Forscher zu sehr ver-

schiedenen Annahmen geführt, welche letzteren im Allgemeinen in zwei Hypothesen ihren Ausdruck gefunden haben. Während die Einen annehmen, das Blei wirke vorzugsweise auf muskulöse Organe, und zwar erregend (gewissermaassen als allgemeines Adstringens) auf die glatten, lähmend auf die quergestreiften Muskeln ein, führen die Anderen die Erscheinungen der Bleiwirkung lediglich auf eine Affection nervöser Apparate zurück. Als Vertreter der ersten Anschauung dürfen vorzugsweise Henle (13) und Hitzig (42), ferner Gusserow (27), Rosenstein (38) u. A., als Vertreter der letzteren besonders Tanquerel des Planches (8) und Heubel (52) bezeichnet werden. Letzterer polemisirt in seinen umfangreichen Untersuchungen ganz besonders gegen die Annahme einer durch Blei bewirkten directen Affection der glatten Muskelfasern.

Die Schlussfolgerungen, welche die einzelnen Autoren aus diesen Hypothesen ziehen, sind freilich zum Theil sehr verschieden; so gelangen, wie Heubel (52) ausführlich nachweist (a. a. O. S. 13 ff.), Henle (13) und Hitzig (42), beide von der Annahme, das Blei afficire die glatten Muskelfasern, ausgehend, zu ganz entgegengesetzten Resultaten.

Mit den oben mitgetheilten, von mir gewonnenen Resultaten stimmt keine der beiden angeführten Hypothesen vollständig überein. Wie ich es nachgewiesen zu haben glaube, wirkt das Blei einerseits auf die quergestreiften Muskeln, andererseits auf bestimmte nervöse Apparate ein, während sich eine Affection glatter Muskelfasern keineswegs wahrnehmen lässt. Ich will nun versuchen, die einzelnen Haupterscheinungen der chronischen Bleivergiftung mit diesen Resultaten und mit den von mir experimentell beobachteten Symptomen der acuten allgemeinen Bleiintoxication in Zusammenhang zu bringen. Meine Aufgabe dabei ist eine ganz positive, ich bin daher nicht genöthigt, mich auf eine negirende Kritik der bisherigen einschlägigen Hypothesen ausführlicher einzulassen, zumal ich in dieser Hinsicht grösstentheils auf die Ausführungen von Heubel (52) verweisen kann.

Wie aus meinen Thierexperimenten hervorging, sind es die Darmerscheinungen, welche bei den Versuchsthieren, wenigstens bei allen Säugethiergattungen, in der acuten (allgemeinen) wie in der chronischen Bleivergiftung am constantesten und frühzeitigsten auftreten. Die nämliche Beobachtung ist bisher auch in den weitaus meisten Fällen von chronischer Bleiintoxication am Menschen gemacht worden. Es sind das bekanntlich diejenigen Erscheinungen, die man mit dem Namen der **Bleikolik** zusammenfasst: die Sym-

ptome derselben darf ich hier selbstverständlich als bekannt voraussetzen. Die Kolik ist in der Regel die erste und auch weitaus die häufigste Form, in welcher sich die chronische Bleivergiftung manifestirt. Ich brauche in dieser Hinsicht nur auf die Statistik von Tanquerel des Planches (8) zu verweisen. Es kann nun wohl keinem Zweifel unterliegen, dass die bei meinen Versuchsthieren beobachteten Darmerscheinungen und die am Menschen auftretenden Symptome der sogenannten Bleikolik auf eine und dieselbe Wirkung des Bleis zurückzuführen sind. Ich habe mich bemüht nachzuweisen, dass diese Wirkung sich auf gewisse nervöse, wahrscheinlich in der Darmwand selbst gelegene Vorrichtungen erstreckt, welche durch das Blei erregt werden.

Die durch das Blei bewirkte Erregung dieser Organe verändert aber den Zustand des Darmrohres in doppelter Hinsicht: sie bedingt erstens eine allgemeine Contraction des Darmes, eine bedeutende, die ganze Länge des Darmes betreffende Verengerung des Lumens, und sodann eine Vermehrung der peristaltischen Bewegungen. Hierdurch erklärt es sich, wie ich glaube, warum die Erscheinungen der Bleikolik bald mit Durchfällen, bald mit hartnäckiger Verstopfung verbunden sind. Bei Thieren sind, wie wir gesehen haben, die Durchfälle das Häufigere, und zwar sowohl bei der acuten (allgemeinen) als auch bei der chronischen Bleivergiftung, beim Menschen hingegen ist die Bleikolik in den weitaus meisten Fällen mit Verstopfung verbunden. Nach Tanquerel des Planches (8) litten unter 1217 Bleikolik-Patienten 1140 (also 93,67 pCt.) an Verstopfung und nur 44 (3,62 pCt.) an Diarrhoe, während bei 33 (2,71 pCt.) regelmässiger Stuhl vorhanden war. Die Erklärung für diesen Unterschied liegt meiner Meinung nach darin, dass je mehr die allgemeine Contraction des Darmes überwiegt, die Stuhlentleerungen um so mehr verzögert werden, während um so leichter Diarrhöen eintreten, je mehr die Verstärkung der Darmperistaltik sich geltend macht. Die Annahme, dass eine allgemeine krampfhafte Contraction des Darmrohres zu hartnäckiger Obstipation führen kann, liegt durchaus nicht so ferne: diejenigen Fälle von habitueller Stuhlverstopfung welche in oft so überraschender Weise der Anwendung von Belladonna weichen, von der wir wissen, dass sie eine allgemeine Lähmung des Darmes hervorbringt, sind wahrscheinlich in dieser Weise zu erklären, wenngleich man zur Deutung derselben auch verschiedene andere Momente geltend zu machen versucht hat. Obschon die Bleivergiftung, wie bemerkt, bei Thieren meist mit Durchfällen

verbunden ist, so habe ich doch, namentlich bei Hunden und Katzen, auch Fälle beobachtet, in denen keine Stuhlentleerungen eintraten: bei der Section fand sich dann der Darm in seiner ganzen Länge ungemein contrahirt und durchweg mit zersetztem höchst übelriechendem Inhalt angefüllt.

Wie wir gesehen haben, werden die durch das Blei bei Thieren hervorgerufenen Darmerscheinungen durch Injection kleiner Mengen Atropin vollständig beseitigt, und stellen sich erst wieder ein, nachdem die Atropinwirkung geschwunden ist, eine Thatsache, aus welcher gefolgert werden musste, dass es nicht die Darmmuskeln, sondern nervöse Vorrichtungen sind, welche durch das Blei afficirt werden.

Von dieser Beobachtung ausgehend, dürfte sich entschieden der Versuch empfehlen, in der Therapie der Bleikolik an Stelle des jetzt so allgemein angewandten Opiums das Atropin in Form subcutaner Injectionen zu verwenden.

Empfehlungen, die Bleikolik mit Belladonna oder Hyoscyamus zu behandeln, finden sich bereits aus früherer Zeit, z. B. von Ranque (7), Payen, Malherbe, Stoll, Hillary, Romans, Wolff (vgl. L. V. No. 20. S. 188 u. No. 8. Bd. I. S. 370 ff.) u. A. Die Extracte, Infuse u. dgl. wurden damals theils innerlich, theils per Klysma, theils sogar in Form von Bädern und Einreibungen angewandt.

Die bisherige Literatur der Bleikolik ist überhaupt eine ungemein reiche, und die Anschauungen über die der Kolik zu Grunde liegenden Bleiwirkungen sehr verschiedene, je nachdem eine Wirkung des Bleis auf muskulöse oder nervöse Organe angenommen wird. Girard (23) sieht die Bleikolik als eine Folge der allgemeinen Anämie und der eintretenden Verstopfung an, Beaupoil (18) hält dieselbe für eine Darmneurose im Sinne einer localen Manifestation der allgemeinen Intoxication. Dagegen nimmt Hitzig (42) eine directe Erregung der glatten Musculatur des Darmes und der Blase an, wozu dann noch die Einwirkung auf die Muscularis der Darmgefässe hinzutreten soll. Hirsch (11) betrachtet die Bleikolik als eine Spinalneurose, Briquet (25) verlegt den Ausgangspunkt aller Symptome der Bleivergiftung in das Rückenmark, und den Sitz des Schmerzes bei Bleikolik in die Bauchmuskeln, deren Contraction er auf die Reizung eines bestimmten Rückenmarksabschnittes zurückführt. Dieser Anschauung wird von Anderen, z. B. von Raymond (85) widersprochen, welcher letztere die Bleikolik als eine „Neuralgie des Darmes" bezeichnet. Nach Romberg (10) ist die Bleikolik eine Hyperästhesie des Plexus mesentericus, und in ähnlicher Weise erklärt Eulenburg (53) dieselbe für eine Neurose des Plexus coeliacus und mesentericus. In Uebereinstimmung mit derselben steht die Beobachtung von Kussmaul und Maier (55), welche eine Vermehrung und Sklerose des Bindegewebes im Gangl. coeliacum bei Bleivergiftung nachwiesen. Auch Heubel (52) führt die Bleikolik auf eine Affection ner-

vöser Apparate zurück; die Ursache der Verstopfung sieht er in einer abnormen Erregung des Splanchnicus, und bemerkt, dass die Annahme, nach welcher der heftige Schmerz durch den Druck der contrahirten Darmmuskeln auf sensible Nerven entstehen soll, in Berücksichtigung der geringen Empfindlichkeit der Baucheingeweide höchst unwahrscheinlich sei. Wenn man aber erwägt, mit wie heftigen Schmerzen jede Kolik, namentlich des Dickdarmes, verbunden ist, so darf man wohl annehmen, dass auch bei der Bleikolik der Schmerz zu der hochgradigen Contraction des Darmes in directer Beziehung steht und wahrscheinlich vom Peritoneum, welches in Mitleidenschaft gezogen wird, ausgeht. Unzulässig ist jedenfalls die Annahme, dass die Schmerzen direct von der Verstopfung, der Koprostase, abhängig sind, weil bei den Thierversuchen leicht die Beobachtung gemacht werden kann, dass die Schmerzen nicht fehlen, während gleichzeitig unausgesetzte, profuse Durchfälle vorhanden sind. Dasselbe lässt sich, wie oben angeführt, auch am Menschen, wenngleich in äusserst seltenen Fällen beobachten.

Die Frage, wo die nervösen Apparate gelegen sind, auf deren Erregung wir die Erscheinungen der Bleikolik zurückführen müssen, ist, wie bereits oben bemerkt, am wahrscheinlichsten dahin zu beantworten, dass es die in der Darmwand selbst gelegenen Ganglien sind, dass also das Blei in dieser Hinsicht dem Muscarin analog wirkt. Gewisse Unterschiede in den Erscheinungen sind jedenfalls dadurch bedingt, dass die Bleiwirkung eine viel anhaltendere, hartnäckigere ist, entsprechend dem Charakter der Metallwirkungen überhaupt. Der Grund, weshalb die Erscheinungen der Bleikolik anfallsweise auftreten und wieder intermittiren, ist nicht ganz leicht mit Sicherheit anzugeben: vielleicht hängt dieser Umstand mit der für die glatten Muskeln überhaupt mehr weniger charakteristischen Eigenschaft, sich rhythmisch zu contrahiren, zusammen. Hier bleibt der Vermuthung oder vielmehr der eingehenden Forschung noch ein weiter Spielraum: Hermann (39) versucht die Thatsache durch die Annahme einer plötzlichen Behinderung oder Störung der Ausscheidung des Bleis aus dem Organismus und dadurch bewirkten vermehrten Ansammlung von Metall zu erklären

Eine weitere Frage ist die, welches die Ursachen der bei der Bleikolik meist vorhandenen harten Beschaffenheit und des oft gleichzeitig zu beobachtenden Eingezogenseins des Bauches sind. Einige, unter Anderen auch Bamberger (vgl. L. V. No. 33. S. 12), suchen die erstere aus der krampfhaften Contraction des Darmes zu erklären, während Andere als Grund für beide Erscheinungen eine Contraction der Bauchmuskeln annehmen. Letzteres erscheint wahrscheinlicher: es handelt sich hierbei wohl um reflectorisch hervorgerufene Muskelcontractionen.

Noch schwerer erklärlich ist die Thatsache, dass in der grösseren Mehrzahl der Fälle von Bleikolik äusserer Druck die heftigen Schmerzen lindert: nach Tanquerel des Planches unter 1217 Fällen bei 703 Patienten, nach Bamberger etwa in der Hälfte aller Fälle. Hermann ist geneigt aus dieser Thatsache den Schluss zu ziehen, dass der Sitz des Leidens ein peripher gelegener sei.

Von viel grösserem Interesse sind jedoch die die Bleikolik in den weitaus meisten Fällen begleitenden Erscheinungen am Circulationsapparate, namentlich die eigenthümliche Härte des Pulses, welcher gewisse, sphygmographisch zu beobachtende Veränderungen der Pulscurve entsprechen, sowie bestimmte auscultatorische Phänomene, besonders an den Arterien. Das Zusammentreffen der Bleikolik mit diesen charakteristischen Symptomen ist bereits seit langer Zeit bekannt und wurde namentlich auch von Tanquerel des Planches sorgfältig beobachtet. Eine eingehende Analyse dieser Verhältnisse in symptomatologischer Hinsicht ist namentlich von Frank (79) und neuerdings von Riegel (88) geliefert worden: über die auscultatorischen Erscheinungen ist in neuester Zeit von Jüngst (87) Genaueres mitgetheilt worden. In theoretischer Hinsicht sind diese Erscheinungen am Circulationsapparate auch deshalb von besonderem Interesse, weil sie den Ausgangspunkt für verschiedene Annahmen und Hypothesen in Betreff der Frage nach den Grundwirkungen des Bleis gebildet haben. Diese Erscheinungen sind es vorzugsweise, welche die Anschauung, das Blei wirke direct erregend auf die Muscularis der Blutgefässe und überhaupt auf alle glatten Muskeln ein, veranlassten.

Die bisherigen Versuche, die Beziehungen zwischen der Bleikolik und jenen Veränderungen innerhalb des Circulationssystems aufzudecken, haben überhaupt zu sehr verschiedenen Annahmen geführt. Diejenigen Autoren, welche eine directe Affection der glatten Muskeln annehmen, führen beide Gruppen von Erscheinungen auf diese Ursache zurück. Andere halten die Veränderungen im Circulationsapparate für Folgezustände der Kolik, während wieder Andere die Veränderungen im Gefässgebiet als das Primäre, die Kolik als das Secundäre ansehen. Eulenburg und Landois (36) erklären z. B. die zu beobachtende Pulsverlangsamung aus einer reflectorischen Erregung der im Vagus verlaufenden herzhemmenden Nervenfasern, Heubel (52. S. 94) nimmt zur Erklärung des nämlichen Vorgangs ebenfalls einen Reflexact, und zwar durch Erregung der centripetalen Fasern des Splanchnicus, an. Ausserdem urgirt Heubel mit Recht, dass bei der Bleikolik der Puls zwar hart und verlangsamt, aber durchaus nicht klein, vielmehr mit einer starken Füllung des Arterienrohres verbunden sei. Frank (79) ist hingegen der Ansicht,

regbarkeit und stirbt ab. Doch verhindert das Blei nicht den Eintritt einer wenn auch nicht hochgradigen Todtenstarre. Diese Wirkung des Bleis tritt am ausgesprochensten am Frosch und am Kaninchen hervor.

2. Das Blei afficirt gewisse central gelegene motorische nervöse Apparate: die Wirkung besteht in einer Erregung. Dadurch entstehen eigenthümliche ataktische Bewegungen, sowie ein unausgesetztes Zittern und Zucken, ein Zustand, der sich bis zu Convulsionen steigert, doch bleibt das Bewusstsein immer erhalten; auch die Sensibilität wird nicht aufgehoben. Der Ort dieser Wirkung ist in einem Theile des Gehirns, wahrscheinlich im Mittel- oder Kleinhirn zu suchen. Die Wirkung ist besonders an Hunden, aber auch an Katzen und Tauben zu beobachten.

3. Das Blei erregt gewisse in der Darmwand gelegene nervöse Apparate, welche die Darmbewegungen beherrschen und bewirkt dadurch allgemeine Contraction und Vermehrung der Peristaltik des Darmes, Kolikanfälle, Steigerung der Empfindlichkeit der ganzen Bauchgegend und meistens auch Durchfälle. Die Wirkung ist bei allen Säugethiergattungen, an denen Versuche angestellt wurden, klar ausgesprochen. Eine Wirkung auf die glatten Muskeln des Darmes, der Gefässe u. s. w. ist nicht nachweisbar. Respiration und Circulation werden nicht direct beeinflusst, abgesehen davon, dass bei den Thieren, bei welchen die Muskellähmung in den Vordergrund tritt, auch das Herz und die Respirationsmuskeln an der Lähmung theilnehmen.

V. Vergleich der durch das Thierexperiment gewonnenen Resultate mit den Symptomen der chronischen Bleivergiftung am Menschen.

Bevor es gelungen war, eine acute allgemeine Bleivergiftung experimentell hervorzurufen, fehlte den Bemühungen, die Symptome der chronischen Bleivergiftung zu deuten und auf ihre Ursachen zurückzuführen, jede sichere Basis, weil man den Grad der Unmittelbarkeit in den Beziehungen zwischen den äusseren Erscheinungen der chronischen Vergiftung und den Grundwirkungen des Bleis nicht zu beurtheilen im Stande war. Nachdem sich aber nunmehr herausgestellt hat, wie sehr die Erscheinungen der acuten und der chronischen Bleivergiftung an Thieren unter einander übereinstimmen, dürfte der Versuch, diese mit den Symptomen der chronischen Bleivergiftung am Menschen in Zusammenhang zu bringen, als nicht zu gewagt erscheinen. Ungemein zahlreich sind die ver-

schiedenen Vermuthungen, welche die Frage nach den eigentlichen Wirkungen des Bleis und deren Beziehungen zu den eigenartigen Symptomen der chronischen Bleiintoxication bisher hervorgerufen hat; bei dem ungeheuren Umfang der Literatur, welche sich an die chronische Bleivergiftung knüpft, ist es mir nicht möglich, auf eine jede der zahlreichen Publicationen hier einzugehen und all die verschiedenen Erklärungsversuche und Annahmen, welche in dieser Hinsicht gemacht worden sind, zu besprechen: ich muss mich daher darauf beschränken die wichtigeren Untersuchungen hervorzuheben und diejenigen Hypothesen, welche bisher weitere Verbreitung gefunden haben, zu berücksichtigen.

Zuvörderst kann nicht geleugnet werden, dass durch die chronische Vergiftung auch Störungen des Stoffwechsels, der Körperernährung im Allgemeinen hervorgerufen werden, die gewiss nicht ausschliesslich erst secundärer Art sind. Wir sind genöthigt anzunehmen, dass das Blei im Organismus an Eiweiss gebunden [1] circulirt und es ist denkbar, dass dadurch Veränderungen in der Umsetzung des Eiweiss hervorgerufen werden. Wie sich unter der chronischen Einwirkung des Metalls die Veränderungen des Stoffumsatzes und der Körperernährung im Detail gestalten, das muss durch genauere darauf bezügliche Untersuchungen festgestellt werden. Man ist früher vielfach geneigt gewesen, die einzelnen, bei der chronischen Bleivergiftung hervortretenden Symptome lediglich als Theilerscheinungen der allgemeinen Ernährungsstörung, als Folgezustände der Veränderungen, welche sämmtliche organischen Gewebe durch das Metall erleiden, anzusehen. So gründete z. B. Falck (20) seine Schilderung der chronischen Bleivergiftung auf die Annahme einer „allgemeinen toxischen Entmischung des Blutes, der Säfte und Gewebe", aus welcher die einzelnen Partialleiden erst hervorgehen sollten, Clarus (22) führte die bei der chronischen Bleiintoxication beobachteten Erscheinungen auf eine „chloroanämische" Blutmischung zurück und Girard (23) nahm in ähnlicher Weise eine allgemeine Anämie als Ursache für die verschiedenen krankhaften Störungen an.

Es kann in der That keinem Zweifel unterliegen, dass der Stoffwechsel eingreifende Veränderungen während der chronischen Bleivergiftung erleiden muss; ich brauche in dieser Hinsicht nur auf die Beobachtung von Garrod (26) zu verweisen, welcher eine Vermehrung der im Blute befindlichen Harnsäuremengen bei Bleikranken

1) Die Annahme von Mialhe (12), nach welcher die vergiftende Verbindung ein erst im Körper sich bildendes Doppelsalz von Bleichlorür und Chloralkali sein soll, ist allgemein verlassen.

nachwies und dadurch einen Schlüssel zur Erklärung der von verschiedenen Seiten, z. B. von Mérat (1), Platner (2), Charcod (32), Bucquoy (43), Murchison (44), Gubler (45), Nicaise (46) u. A. beobachteten Thatsache der Coincidenz der chronischen Bleivergiftung mit Gichtanfällen lieferte. Auch die durch die Bleiintoxication bedingte hochgradige Beeinträchtigung der Ernährung, die rasche Abmagerung, sowie die meist zu beobachtende allgemeine Anämie sprechen deutlich genug.

Trotzdem musste die Annahme, nach welcher die einzelnen Symptome der Bleivergiftung nur Folgezustände einer allgemeinen Ernährungsstörung sind, als unwahrscheinlich erkannt werden und ist daher in neuerer Zeit ziemlich vollständig verlassen worden. Trotz der grossen Mannigfaltigkeit und Verschiedenheit, welche die Symptome der chronischen Bleiintoxication auszeichnet, sind dieselben andererseits doch so typisch, so scharf charakterisirt, so streng localisirt, um diesen Ausdruck zu gebrauchen, dass sie die Ueberzeugung erwecken müssen, aus directen primären Wirkungen, welche das Blei auf bestimmte Theile des Körpers und seiner Organe ausübt, hervorgegangen zu sein. Wie wir uns diese Wirkung zu denken haben, in welcher Weise sie zu Stande kommt, ob sie durch die zwischen dem Metall und dem lebenden Eiweiss herrschenden Beziehungen bedingt ist, das ist eine Frage für sich, eine Frage, die einem jeden Pharmakon gegenüber, welches auf bestimmte einzelne Theile des Nerven- oder Muskelsystems einwirkt, aufgeworfen werden kann. Wir können uns darüber sehr verschiedene Vorstellungen bilden, um die Sache unserem Verständniss etwas näher zu bringen, Vorstellungen, die durchaus nicht werthlos sind, ohne deshalb den Rang einer Hypothese beanspruchen zu können. Eine solche Vorstellung ist es z. B., wenn Sachs annimmt, dass das lebende Eiweiss sich mit dem Blei zu einem unlöslichen Albuminat verbinde, wodurch die Functionen der Organe total aufgehoben werden können, dass die Nerven als vorzugsweise aus Eiweiss gebildete Organe ganz besonders von dieser Wirkung betroffen werden, welche letztere gleich einer um die Nerven geschlungenen Ligatur sich geltend mache.

Das sind Fragen, die erst in zweiter Linie an die Reihe kommen: zuvörderst handelt es sich darum, den Ort der Bleiwirkungen zu ermitteln, die Frage zu beantworten: auf welche Organe oder Organtheile wirkt das Blei ein, und welche Wirkungen des Metalls liegen den einzelnen Symptomen der chronischen Bleivergiftung zu Grunde? Die bisherigen Bemühungen, dieses Problem zu lösen, haben die einzelnen Forscher zu sehr ver-

schiedenen Annahmen geführt, welche letzteren im Allgemeinen in zwei Hypothesen ihren Ausdruck gefunden haben. Während die Einen annehmen, das Blei wirke vorzugsweise auf muskulöse Organe, und zwar erregend (gewissermaassen als allgemeines Adstringens) auf die glatten, lähmend auf die quergestreiften Muskeln ein, führen die Anderen die Erscheinungen der Bleiwirkung lediglich auf eine Affection nervöser Apparate zurück. Als Vertreter der ersten Anschauung dürfen vorzugsweise Henle (13) und Hitzig (42), ferner Gusserow (27), Rosenstein (38) u. A., als Vertreter der letzteren besonders Tanquerel des Planches (8) und Heubel (52) bezeichnet werden. Letzterer polemisirt in seinen umfangreichen Untersuchungen ganz besonders gegen die Annahme einer durch Blei bewirkten directen Affection der glatten Muskelfasern.

Die Schlussfolgerungen, welche die einzelnen Autoren aus diesen Hypothesen ziehen, sind freilich zum Theil sehr verschieden; so gelangen, wie Heubel (52) ausführlich nachweist (a. a. O. S. 13 ff.), Henle (13) und Hitzig (42), beide von der Annahme, das Blei afficire die glatten Muskelfasern, ausgehend, zu ganz entgegengesetzten Resultaten.

Mit den oben mitgetheilten, von mir gewonnenen Resultaten stimmt keine der beiden angeführten Hypothesen vollständig überein. Wie ich es nachgewiesen zu haben glaube, wirkt das Blei einerseits auf die quergestreiften Muskeln, andererseits auf bestimmte nervöse Apparate ein, während sich eine Affection glatter Muskelfasern keineswegs wahrnehmen lässt. Ich will nun versuchen, die einzelnen Haupterscheinungen der chronischen Bleivergiftung mit diesen Resultaten und mit den von mir experimentell beobachteten Symptomen der acuten allgemeinen Bleiintoxication in Zusammenhang zu bringen. Meine Aufgabe dabei ist eine ganz positive, ich bin daher nicht genöthigt, mich auf eine negirende Kritik der bisherigen einschlägigen Hypothesen ausführlicher einzulassen, zumal ich in dieser Hinsicht grösstentheils auf die Ausführungen von Heubel (52) verweisen kann.

Wie aus meinen Thierexperimenten hervorging, sind es die Darmerscheinungen, welche bei den Versuchsthieren, wenigstens bei allen Säugethiergattungen, in der acuten (allgemeinen) wie in der chronischen Bleivergiftung am constantesten und frühzeitigsten auftreten. Die nämliche Beobachtung ist bisher auch in den weitaus meisten Fällen von chronischer Bleiintoxication am Menschen gemacht worden. Es sind das bekanntlich diejenigen Erscheinungen, die man mit dem Namen der **Bleikolik** zusammenfasst: die Sym-

ptome derselben darf ich hier selbstverständlich als bekannt voraussetzen. Die Kolik ist in der Regel die erste und auch weitaus die häufigste Form, in welcher sich die chronische Bleivergiftung manifestirt. Ich brauche in dieser Hinsicht nur auf die Statistik von Tanquerel des Planches (8) zu verweisen. Es kann nun wohl keinem Zweifel unterliegen, dass die bei meinen Versuchsthieren beobachteten Darmerscheinungen und die am Menschen auftretenden Symptome der sogenannten Bleikolik auf eine und dieselbe Wirkung des Bleis zurückzuführen sind. Ich habe mich bemüht nachzuweisen, dass diese Wirkung sich auf gewisse nervöse, wahrscheinlich in der Darmwand selbst gelegene Vorrichtungen erstreckt, welche durch das Blei erregt werden.

Die durch das Blei bewirkte Erregung dieser Organe verändert aber den Zustand des Darmrohres in doppelter Hinsicht: sie bedingt erstens eine allgemeine Contraction des Darmes, eine bedeutende, die ganze Länge des Darmes betreffende Verengerung des Lumens, und sodann eine Vermehrung der peristaltischen Bewegungen. Hierdurch erklärt es sich, wie ich glaube, warum die Erscheinungen der Bleikolik bald mit Durchfällen, bald mit hartnäckiger Verstopfung verbunden sind. Bei Thieren sind, wie wir gesehen haben, die Durchfälle das Häufigere, und zwar sowohl bei der acuten (allgemeinen) als auch bei der chronischen Bleivergiftung, beim Menschen hingegen ist die Bleikolik in den weitaus meisten Fällen mit Verstopfung verbunden. Nach Tanquerel des Planches (8) litten unter 1217 Bleikolik-Patienten 1140 (also 93,67 pCt.) an Verstopfung und nur 44 (3,62 pCt.) an Diarrhoe, während bei 33 (2,71 pCt.) regelmässiger Stuhl vorhanden war. Die Erklärung für diesen Unterschied liegt meiner Meinung nach darin, dass je mehr die allgemeine Contraction des Darmes überwiegt, die Stuhlentleerungen um so mehr verzögert werden, während um so leichter Diarrhöen eintreten, je mehr die Verstärkung der Darmperistaltik sich geltend macht. Die Annahme, dass eine allgemeine krampfhafte Contraction des Darmrohres zu hartnäckiger Obstipation führen kann, liegt durchaus nicht so ferne: diejenigen Fälle von habitueller Stuhlverstopfung welche in oft so überraschender Weise der Anwendung von Belladonna weichen, von der wir wissen, dass sie eine allgemeine Lähmung des Darmes hervorbringt, sind wahrscheinlich in dieser Weise zu erklären, wenngleich man zur Deutung derselben auch verschiedene andere Momente geltend zu machen versucht hat. Obschon die Bleivergiftung, wie bemerkt, bei Thieren meist mit Durchfällen

verbunden ist, so habe ich doch, namentlich bei Hunden und Katzen, auch Fälle beobachtet, in denen keine Stuhlentleerungen eintraten: bei der Section fand sich dann der Darm in seiner ganzen Länge ungemein contrahirt und durchweg mit zersetztem höchst übelriechendem Inhalt angefüllt.

Wie wir gesehen haben, werden die durch das Blei bei Thieren hervorgerufenen Darmerscheinungen durch Injection kleiner Mengen Atropin vollständig beseitigt, und stellen sich erst wieder ein, nachdem die Atropinwirkung geschwunden ist, eine Thatsache, aus welcher gefolgert werden musste, dass es nicht die Darmmuskeln, sondern nervöse Vorrichtungen sind, welche durch das Blei afficirt werden.

Von dieser Beobachtung ausgehend, dürfte sich entschieden der Versuch empfehlen, in der Therapie der Bleikolik an Stelle des jetzt so allgemein angewandten Opiums das Atropin in Form subcutaner Injectionen zu verwenden.

Empfehlungen, die Bleikolik mit Belladonna oder Hyoscyamus zu behandeln, finden sich bereits aus früherer Zeit, z. B. von Ranque (7), Payen, Malherbe, Stoll, Hillary, Romans, Wolff (vgl. L. V. No. 20. S. 188 u. No. 8. Bd. I. S. 370 ff.) u. A. Die Extracte, Infuse u. dgl. wurden damals theils innerlich, theils per Klysma, theils sogar in Form von Bädern und Einreibungen angewandt.

Die bisherige Literatur der Bleikolik ist überhaupt eine ungemein reiche, und die Anschauungen über die der Kolik zu Grunde liegenden Bleiwirkungen sehr verschiedene, je nachdem eine Wirkung des Bleis auf muskulöse oder nervöse Organe angenommen wird. Girard (23) sieht die Bleikolik als eine Folge der allgemeinen Anämie und der eintretenden Verstopfung an, Beaupoil (18) hält dieselbe für eine Darmneurose im Sinne einer localen Manifestation der allgemeinen Intoxication. Dagegen nimmt Hitzig (42) eine directe Erregung der glatten Musculatur des Darmes und der Blase an, wozu dann noch die Einwirkung auf die Muscularis der Darmgefässe hinzutreten soll. Hirsch (11) betrachtet die Bleikolik als eine Spinalneurose, Briquet (25) verlegt den Ausgangspunkt aller Symptome der Bleivergiftung in das Rückenmark, und den Sitz des Schmerzes bei Bleikolik in die Bauchmuskeln, deren Contraction er auf die Reizung eines bestimmten Rückenmarksabschnittes zurückführt. Dieser Anschauung wird von Anderen, z. B. von Raymond (85) widersprochen, welcher letztere die Bleikolik als eine „Neuralgie des Darmes" bezeichnet. Nach Romberg (10) ist die Bleikolik eine Hyperästhesie des Plexus mesentericus, und in ähnlicher Weise erklärt Eulenburg (53) dieselbe für eine Neurose des Plexus coeliacus und mesentericus. In Uebereinstimmung mit derselben steht die Beobachtung von Kussmaul und Maier (55), welche eine Vermehrung und Sklerose des Bindegewebes im Gangl. coeliacum bei Bleivergiftung nachwiesen. Auch Heubel (52) führt die Bleikolik auf eine Affection ner-

vöser Apparate zurück; die Ursache der Verstopfung sieht er in einer abnormen Erregung des Splanchnicus, und bemerkt, dass die Annahme, nach welcher der heftige Schmerz durch den Druck der contrahirten Darmmuskeln auf sensible Nerven entstehen soll, in Berücksichtigung der geringen Empfindlichkeit der Baucheingeweide höchst unwahrscheinlich sei. Wenn man aber erwägt, mit wie heftigen Schmerzen jede Kolik, namentlich des Dickdarmes, verbunden ist, so darf man wohl annehmen, dass auch bei der Bleikolik der Schmerz zu der hochgradigen Contraction des Darmes in directer Beziehung steht und wahrscheinlich vom Peritoneum, welches in Mitleidenschaft gezogen wird, ausgeht. Unzulässig ist jedenfalls die Annahme, dass die Schmerzen direct von der Verstopfung, der Koprostase, abhängig sind, weil bei den Thierversuchen leicht die Beobachtung gemacht werden kann, dass die Schmerzen nicht fehlen, während gleichzeitig unausgesetzte, profuse Durchfälle vorhanden sind. Dasselbe lässt sich, wie oben angeführt, auch am Menschen, wenngleich in äusserst seltenen Fällen beobachten.

Die Frage, wo die nervösen Apparate gelegen sind, auf deren Erregung wir die Erscheinungen der Bleikolik zurückführen müssen, ist, wie bereits oben bemerkt, am wahrscheinlichsten dahin zu beantworten, dass es die in der Darmwand selbst gelegenen Ganglien sind, dass also das Blei in dieser Hinsicht dem Muscarin analog wirkt. Gewisse Unterschiede in den Erscheinungen sind jedenfalls dadurch bedingt, dass die Bleiwirkung eine viel anhaltendere, hartnäckigere ist, entsprechend dem Charakter der Metallwirkungen überhaupt. Der Grund, weshalb die Erscheinungen der Bleikolik anfallsweise auftreten und wieder intermittiren, ist nicht ganz leicht mit Sicherheit anzugeben: vielleicht hängt dieser Umstand mit der für die glatten Muskeln überhaupt mehr weniger charakteristischen Eigenschaft, sich rhythmisch zu contrahiren, zusammen. Hier bleibt der Vermuthung oder vielmehr der eingehenden Forschung noch ein weiter Spielraum: Hermann (39) versucht die Thatsache durch die Annahme einer plötzlichen Behinderung oder Störung der Ausscheidung des Bleis aus dem Organismus und dadurch bewirkten vermehrten Ansammlung von Metall zu erklären

Eine weitere Frage ist die, welches die Ursachen der bei der Bleikolik meist vorhandenen harten Beschaffenheit und des oft gleichzeitig zu beobachtenden Eingezogenseins des Bauches sind. Einige, unter Anderen auch Bamberger (vgl. L. V. No. 33. S. 12), suchen die erstere aus der krampfhaften Contraction des Darmes zu erklären, während Andere als Grund für beide Erscheinungen eine Contraction der Bauchmuskeln annehmen. Letzteres erscheint wahrscheinlicher: es handelt sich hierbei wohl um reflectorisch hervorgerufene Muskelcontractionen.

Noch schwerer erklärlich ist die Thatsache, dass in der grösseren Mehrzahl der Fälle von Bleikolik äusserer Druck die heftigen Schmerzen lindert: nach Tanquerel des Planches unter 1217 Fällen bei 703 Patienten, nach Bamberger etwa in der Hälfte aller Fälle. Hermann ist geneigt aus dieser Thatsache den Schluss zu ziehen, dass der Sitz des Leidens ein peripher gelegener sei.

Von viel grösserem Interesse sind jedoch die die Bleikolik in den weitaus meisten Fällen begleitenden Erscheinungen am Circulationsapparate, namentlich die eigenthümliche Härte des Pulses, welcher gewisse, sphygmographisch zu beobachtende Veränderungen der Pulscurve entsprechen, sowie bestimmte auscultatorische Phänomene, besonders an den Arterien. Das Zusammentreffen der Bleikolik mit diesen charakteristischen Symptomen ist bereits seit langer Zeit bekannt und wurde namentlich auch von Tanquerel des Planches sorgfältig beobachtet. Eine eingehende Analyse dieser Verhältnisse in symptomatologischer Hinsicht ist namentlich von Frank (79) und neuerdings von Riegel (88) geliefert worden: über die auscultatorischen Erscheinungen ist in neuester Zeit von Jüngst (87) Genaueres mitgetheilt worden. In theoretischer Hinsicht sind diese Erscheinungen am Circulationsapparate auch deshalb von besonderem Interesse, weil sie den Ausgangspunkt für verschiedene Annahmen und Hypothesen in Betreff der Frage nach den Grundwirkungen des Bleis gebildet haben. Diese Erscheinungen sind es vorzugsweise, welche die Anschauung, das Blei wirke direct erregend auf die Muscularis der Blutgefässe und überhaupt auf alle glatten Muskeln ein, veranlassten.

Die bisherigen Versuche, die Beziehungen zwischen der Bleikolik und jenen Veränderungen innerhalb des Circulationssystems aufzudecken, haben überhaupt zu sehr verschiedenen Annahmen geführt. Diejenigen Autoren, welche eine directe Affection der glatten Muskeln annehmen, führen beide Gruppen von Erscheinungen auf diese Ursache zurück. Andere halten die Veränderungen im Circulationsapparate für Folgezustände der Kolik, während wieder Andere die Veränderungen im Gefässgebiet als das Primäre, die Kolik als das Secundäre ansehen. Eulenburg und Landois (36) erklären z. B. die zu beobachtende Pulsverlangsamung aus einer reflectorischen Erregung der im Vagus verlaufenden herzhemmenden Nervenfasern, Heubel (52. S. 94) nimmt zur Erklärung des nämlichen Vorgangs ebenfalls einen Reflexact, und zwar durch Erregung der centripetalen Fasern des Splanchnicus, an. Ausserdem urgirt Heubel mit Recht, dass bei der Bleikolik der Puls zwar hart und verlangsamt, aber durchaus nicht klein, vielmehr mit einer starken Füllung des Arterienrohres verbunden sei. Frank (79) ist hingegen der Ansicht,

das Blei bewirke eine primäre Affection des vasomotorischen Centrums oder der Gefässnerven und somit eine Erhöhung des Gefässtonus: durch die plötzlich entstehende Anämie sollen die Kolikanfälle bedingt werden. Die Bleikolik soll ein ähnlicher Vorgang wie die Migraine sein: auf Veranlassung von Seiten Riegel's wendete Frank daher das Amylnitrit gegen Bleikolik an und erzielte damit günstige, wenn auch rasch vorübergehende Erfolge. Riegel (88) erklärt in ganz ähnlicher Weise die Erscheinungen aus einer durch das Blei bedingten abnormen Erregung vasomotorischer Nerven, indem er diese auch für die Ursache der Bleikolik hält. Aus diesem Grunde wendete Riegel das Amylnitrit gegen Bleikoliken an und machte auch einige Versuche mit der Darreichung von Pilocarpin.

Nach den Resultaten meiner Untersuchungen findet eine directe Einwirkung des Bleis auf die Gefässnerven oder Gefässmuskeln nicht statt, der von Frank und Riegel geäusserten Anschauung kann ich mich deshalb nicht anschliessen. Die Veränderungen im Circulationsapparate, welche die Bleikolik begleiten, sind daher augenscheinlich secundärer Natur, Folgezustände der letzteren. Dennoch ist man nicht genöthigt, zur Deutung derselben einen reflectorischen Vorgang anzunehmen: noch eine andere Erklärung erscheint möglich und vielleicht noch plausibler. Durch die Contraction des ganzen Darmes, die, wie oben auseinandergesetzt, beim Menschen besonders hochgradig zu sein scheint (daher die fast immer gleichzeitig vorhandene Verstopfung), wird eine bedeutende Menge Blut, welche sonst die Gefässe des Darmes anfüllte, in anderen Theilen des Körpers sich ansammeln. Es werden somit die Arterien, namentlich in den peripheren Theilen des Körpers, bedeutend mehr mit Blut gefüllt und stärker gespannt sein als vorher: daraus lassen sich die beobachteten Erscheinungen erklären, der harte Puls, der langsame Abfall der Descensionslinie in der Pulscurve, die starken Elasticitätselevationen u. s. w. Die während des Bleikolikanfalls relativ vermehrte Blutfüllung der Arterien wird aber auch eine wenn auch vorübergehende Steigerung des Seitendrucks und durch Erregung des Vaguscentrums eine Verlangsamung der Pulsfrequenz zu bewirken im Stande sein. Damit soll freilich die Möglichkeit, dass die letztere nicht auch durch einen reflectorischen Vorgang während der Bleikolik bewirkt werden könne, nicht in Abrede gestellt werden. Der von Riegel constatirte günstige, wenn auch rasch vorübergehende Einfluss des Amylnitrits gegen die Bleikolik ist vielleicht so zu erklären, dass das Amylnitrit die Erregbarkeit derjenigen nervösen Apparate, durch deren Reizung die Erscheinungen der Kolik hervorgerufen werden, momentan herabsetzt, und dadurch auf kurze Zeit die Erscheinungen beseitigt. Dass während der Inha-

lation von Amylnitrit die in Folge der Bleikolik hervorgerufenen Veränderungen des Pulses wieder ausgeglichen werden, erklärt sich aus der allgemeinen Gefässerweiterung, welche das Amylnitrit zu Stande bringt.

Neben der Kolik gehören zu den hervorragendsten Symptomen der chronischen Bleiintoxication am Menschen weiter die Erscheinungen der sogenannten **Arthralgie**, an welche sich oft auch Anästhesie und andere Sensibilitätsstörungen anschliessen; so hat man z. B. auch gesteigerte Empfindlichkeit an einzelnen Körperstellen, Vaginismus (vgl. L. V. No. 48), neuralgische Schmerzen u. dgl. beobachtet. Auch über die Ursachen der Bleiarthralgie ist vielfach discutirt worden; die Einen verlegten den Sitz dieser Erkrankung in die quergestreiften Muskeln, eine Anschauung, welche mit Recht von der Mehrzahl der Autoren für durchaus unwahrscheinlich erklärt wurde. Grössere Schwierigkeit hingegen macht die Entscheidung der Frage, ob der Sitz des Leidens im peripheren oder centralen Nervensystem zu suchen sei: die klinischen Erfahrungen gestatten bisher keinen sicheren Schluss in dieser Hinsicht. Meine eigenen Versuchsresultate ergeben jedenfalls keinen sicheren Anhaltspunkt für die Annahme, dass abgesehen von den nervösen Vorrichtungen, durch deren Reizung die Erscheinungen der Bleikolik hervorgerufen werden, noch andere peripher gelegene nervöse Apparate durch das Blei afficirt werden. Dagegen ging aus den Versuchen hervor, dass durch das Blei gewisse central gelegene motorische Nervenapparate erregt werden, wodurch ein krampfähnliches Zittern und Zucken entsteht, welches zunächst vereinzelte Muskelgruppen, namentlich an den Extremitäten, betrifft, später aber auf alle Körpermuskeln sich verbreitet, so dass zuletzt die Erscheinungen den Convulsionen sehr ähnlich werden. Dass diese Zuckungen den Thieren zugleich Schmerz erregen, lässt sich sehr deutlich beobachten, da die sensorischen Functionen bei der Bleivergiftung durchaus nicht aufgehoben, wahrscheinlich überhaupt nicht direct afficirt werden. Hier ist augenscheinlich eine Parallele zu der am Menschen beobachteten Arthralgie vorhanden; ich bin daher geneigt, den Sitz der letzteren im centralen Nervensystem zu suchen und somit Naunyn (86), dem diese Anschauung in Hinsicht auf gewisse klinische Beobachtungen wahrscheinlich geworden ist, beizustimmen. Man hat andererseits versucht, zur Erklärung der Erscheinungen der Bleiarthralgie eine directe Einwirkung des Bleis auf die Endigungen der sensiblen Nerven anzunehmen, eine Anschauung, wie sie z. B. auch Heubel ausspricht: nachweisen lässt sich von einer solchen Wir-

kung an Thieren nichts, wenn auch nicht geleugnet werden soll, dass sie sich möglicherweise der Beobachtung entziehen könnte.

Zur Deutung der am Menschen bisweilen zu beobachtenden Bleianästhesie bieten die Thierversuche keinen Anhaltspunkt.

Als dritte Gruppe der Hauptsymptome bei der chronischen Bleiintoxication sind ferner die Erscheinungen der sogenannten Bleilähmung zu nennen. Hier kann nach den Resultaten meiner Thierversuche wohl kein Zweifel darüber bestehen, dass die Ursache dieser Erscheinung in den quergestreiften Muskeln selbst zu suchen ist. Wie oben dargethan wurde, wirkt das Blei, wenigstens bei gewissen Thiergattungen in eigenthümlicher Weise verändernd auf die Function der willkürlichen Muskeln ein, so dass dieselben zunächst durch ihre Thätigkeit ungemein rasch erschöpft und schliesslich vollkommen getödtet, d. h. ausser Stand gesetzt werden, noch Contractionen auszuführen.

Die bisherigen Bemühungen, die Ursachen, welche der Bleilähmung zu Grunde liegen, zu ermitteln, führten auch hier die einzelnen Autoren zu sehr verschiedenen Annahmen. Die Einen verlegten den Sitz derselben in die Muskeln, namentlich gestützt auf die Angaben von Gusserow (27), welchem zufolge die Muskeln den relativ höchsten Bleigehalt bei chronisch vergifteten Thieren besitzen sollten, eine Thatsache, deren Richtigkeit später von Heubel (52) bestritten wurde. Andere, unter ihnen Heubel, verlegten die Ursache der Bleilähmung, wie die aller Symptome der Bleivergiftung, in das Nervensystem, theils in das periphere, wie z. B. Brücke (41), der eine Lähmung der intramuskulären Nervenendigungen annahm, theils in das centrale. Der anatomische Befund im centralen Nervensystem war jedoch bisher stets negativ. Uebrigens hat auch die anatomische Untersuchung der von der Bleilähmung betroffenen Organe bisher nur eine spärliche Ausbeute geliefert und sind auch darauf gerichtete Untersuchungen bisher nur in geringer Zahl angestellt worden, so dass sich z. B. aus der Beobachtung von Westphal (68), welcher eine bedeutende Degeneration und Regeneration von Nervenfasern im Nerv. radialis in einem Falle von Bleilähmung nachwies, nach keiner Seite hin irgend ein Schluss ziehen lässt. Auch Lancereaux (29) gibt an, eine specifische Degeneration der Nervenfasern bei Bleilähmung beobachtet zu haben, und Gombault (63) theilt ähnliche Beobachtungen mit. Andererseits wurden auch Veränderungen in den befallenen Muskeln, z. B. von Duchenne (58) und Bernhardt (69) beobachtet. Diejenigen Autoren hingegen, welche den Sitz der Bleilähmung in das Nervensystem, sei es in die peripheren Nerven oder in das Rückenmark verlegen, stützen sich dabei namentlich auf die klinisch beobachteten Verhältnisse der elektrischen Erregbarkeit, die neuerdings von Remak (80) genauer untersucht wurden, namentlich auf das zuerst von Erb (47 u. 71) beobachtete verschiedene Verhalten der Nerven und Muskeln gegenüber der elektrischen Reizung, welches den bei Facialparalysen u. dgl. beobachteten Verhältnissen ganz analog sein soll, und aus

ılchem gefolgert wird, dass entweder die grossen motorischen Ganglienllen der Vorderhörner zerstört oder irgendwo peripher die Nerventungen unterbrochen sind.

Die klinischen Erfahrungen zeigen im Allgemeinen, dass die n der Bleilähmung betroffenen Muskeln sich in Bezug auf ihre ektrische Erregbarkeit verschieden verhalten. Bekanntlich betrifft e Affection in den meisten Fällen die einzelnen Muskeln des Körrs in verschieden hohem Grade; ja sogar das Verhalten einlner Bündel in ein und demselben Muskel, z. B. dem M. deltoideus gl. L. V. No. 85) ist bisweilen ein verschiedenes. Im Allgemeinen hwindet die Erregbarkeit der Muskeln gegenüber den inducirten ›tanisirenden) Strömen frühzeitig (vgl. L. V. No. 58, 19 u. 62), sogar bisweilen zu einer Zeit, wo noch willkürliche Bewegungen sgelöst werden können (vgl. L. V. No. 85), während einzelne ektrische Reize, namentlich durch Schliessen oder Oeffnen starker nstanter Ströme, noch lange Zeit hindurch einzelne kräftige Zuckunn der Muskeln auslösen können (vgl. L. V. No. 37). An denjenigen erven, deren Reizung überhaupt noch Zuckungen hervorruft, soll jech dieses verschiedene Verhalten gegenüber den beiden Arten von römen nicht beobachtet werden (vgl. L. V. No. 80. S. 24). Diese ıatsachen stimmen mit meinen an Thieren gemachten Beobachngen zum Theil vollkommen überein und lassen sich aus der eigentümlichen Art der Veränderung, welche der Muskel durch das Blei leidet, wohl erklären. Die Muskeln werden, wie wir gesehen ben, zunächst nicht unfähig gemacht, Contractionen auszuführen, ndern sie werden derart verändert, dass sie in ihrer Thätigkeit gemein rasch ermüden, ja bald vollständig erschöpft werden. ährend der Muskel also noch im Stande sein kann, auf einen einlnen Reiz durch eine Zuckung zu reagiren, wird er durch Reizung t dem tetanisirenden Strome so rasch erschöpft, dass er sofort jeder Function unfähig wird und erst wieder einer längeren ıhepause bedarf. In höheren Graden der Wirkung, wenn erst die rophie, die ja bei der Bleilähmung besonders hochgradig zu sein legt, hinzugetreten ist, kann es dann wohl auch zur absoluten ihmung einzelner Muskeln kommen.

Auch die langsamere Wiederausdehnung nach der Contraction an den durch Blei gelähmten Muskeln beobachtet worden, und n besonderem Interesse ist es, dass Erb (47 u. 78) die nämliche scheinung bei chronischer Bleivergiftung an Muskeln fand, die nst noch kein Symptom der Lähmung zeigten. Ebenso hat man ehrfach die Beobachtung gemacht, dass an dem von der Bleiläh-

mung betroffenen Muskel des Menschen die Schliessungszuckung über die Oeffnungszuckung überwiegt, eine Thatsache, die ich auch an dem durch Blei vergifteten Froschmuskel habe beobachten können.

Im Uebrigen knüpfen sich auch hier so manche Fragen an, welche vorläufig noch unlösbar sind, so z. B. die Frage nach den Ursachen der augenfälligen Prädilection, welche gewisse Muskeln für die Bleilähmung haben, welche jedoch, wie namentlich auch die von Erb gemachte Beobachtung zeigt, augenscheinlich nur eine relative ist. Auf einen Versuch, die Thatsache zu erklären, will ich mich hier nicht einlassen; für denselben würde doch jeder sichere Anhaltspunkt fehlen. Dass die Lähmung in ihrer Ausbreitung, z. B. am Vorderarm, mit dem Verbreitungsbezirke irgend eines peripheren Nerven nicht übereinstimmt, ist bekannt, dagegen scheinen oft functionell zusammengehörige Muskeln zu gleicher Zeit gelähmt zu werden, eine Thatsache, aus welcher man ebenfalls auf eine centrale Ursache der Lähmung geschlossen hat (vgl. L. V. No. 80). Hitzig (42) versuchte eine Erklärung für diese Prädilection aus den Eigenthümlichkeiten der Gefässversorgung, namentlich aus der Vertheilung der Venen am Vorderarme, herzuleiten, gab jedoch später (vgl. L. V. No. 77) selbst diese Theorie wieder auf. Manouvrier (70) hingegen nahm an, dass das Blei einen mehr localen Einfluss auf die Muskeln ausübe und dadurch die Lähmung einzelner bestimmter Muskeln herbeiführe.

Die vierte Hauptgruppe endlich unter den Symptomen der chronischen Bleiintoxication bilden bekanntlich die Erscheinungen, die man unter dem Namen der **Encephalopathia saturnina** zusammenfasst. Es sind dies theils Psychosen verschiedener Art, theils abnorme Erscheinungen in der Bewegungssphäre, die sich schliesslich bis zu epileptiformen, eklamptischen Krampfanfällen steigern können. Die bei verschiedenen Thiergattungen, besonders aber bei Hunden in der acuten wie in der chronischen Bleivergiftung beobachteten eigenthümlichen Erscheinungen geben eine vollständige Parallele zu diesen am Menschen beobachteten Symptomen, und die letzteren sind jedenfalls auf die gleiche Ursache, auf eine durch das Blei bewirkte directe Affection bestimmter im Centralnervensystem gelegenen motorischen Nervenapparate, zurückzuführen.

Dass die Ursachen der saturninen Encephalopathie im Centralnervensystem zu suchen seien, ist nie beweifelt worden, doch hat man oft die Erscheinungen als secundäre betrachtet und von anderen Wirkungen des Bleis erst abzuleiten versucht. So wurde z. B. zufolge der Beobachtung, dass bei chronischer Bleivergiftung nicht selten Nephritis und Albuminurie vorkommen (vgl. L. V. No. 31. 54 u. 56), die Encephalo-

pathie als „urämische Erscheinung“ aufgefasst und mit der bisweilen beobachteten Verminderung der Harnsecretion in Beziehung gebracht (vgl. L. V. No. 34). Auch über den Zusammenhang zwischen chronischer Bleiintoxication und Nierenaffection wurden verschiedene Vermuthungen laut: so erklärt z. B. Gaffky (64) die Albuminurie durch eine Affection gewisser im Splanchnicus verlaufenden Nervenfasern. Rosenstein (38) hingegen und in ähnlicher Weise auch Leidesdorf (65) nehmen an, dass weder eine Albuminurie noch Nierenaffection, sondern eine Anämie resp. ein Oedem des Gehirns die Ursache der Encephalopathie sei. Die Anämie wird ihrerseits wieder in verschiedener Weise zu erklären versucht, namentlich aus der Annahme, das Blei wirke erregend auf die Muscularis der Gefässe ein und bringe so eine Contraction sämmtlicher Hirngefässe zu Stande. Eine solche Theorie stellte unter Anderen auch Bärwinkel (49) auf. Rosenstein gibt an, bei seinen mit Blei chronisch vergifteten Thieren eine auffallende Blutleere des Gehirns beobachtet zu haben; aber die Angabe ist doch mit einiger Vorsicht zu beurtheilen, weil so sehr selten das Gehirn bei Versuchsthieren, die durch irgend welche andere Gifte getödtet worden sind, untersucht wird. Auch ich habe, als ich darauf achtete, bei Sectionen von mit Blei vergifteten Thieren das Gehirn blutleer gefunden, bin jedoch ausser Stande hieraus irgend eine Schlussfolgerung zu ziehen, weil mir der Maassstab zur Beurtheilung dieses Verhältnisses fehlt.

Aus den Resultaten meiner Versuche musste gefolgert werden, dass die bei der Bleivergiftung auftretenden Gehirnerscheinungen weder auf eine Urämie zurückgeführt werden dürfen noch auf eine Veränderung im Gefässsystem, weil eine solche sich absolut nicht wahrnehmen lässt. Die Einwirkung des Bleis auf die motorischen Centren muss als eine ganz directe angesehen werden. Die höchst eigenartigen Bewegungsstörungen, wie ich sie bei der Bleivergiftung namentlich an Hunden beobachtet habe, kommen auch am Menschen als Symptome der chronischen Bleiintoxication zur Erscheinung: das beständige Zittern und Zucken, die Combination von krampfartigen Streckbewegungen mit klonischen Zuckungen, der an die Chorea erinnernde Charakter der Bewegungen und die merkwürdige Ataxie derselben, Alles das ist in verschiedenen Fällen von chronischer Bleivergiftung auch am Menschen beobachtet worden. Zum Beweise führe ich unter der sehr zahlreichen Casuistik nur die Beobachtungen von Hollis (57), von Leidesdorf (65), Dowse (81), Empis und Robinet (16), Berger (73), Brochin (83), Lépine (84) und endlich von Raymond (85) an. Letzterer bezeichnet die Erscheinungen direct als Chorea-artige, und fügt hinzu, dass sie durch die eigenthümliche Bewegungsataxie eine Tabes vortäuschen.

Ueberhaupt sind die Erscheinungen der saturninen Encephalopathie sehr mannigfaltig: auch eigentliche Psychosen, Hallucinationen

wie bei Delirium tremens, maniakalische Anfälle u. dgl. kommen nicht selten vor. Schliesslich werden beim Menschen in der That auch eigentliche eklamptische Anfälle, Convulsionen, die mit Verlust des Bewusstseins und Koma verbunden sind, beobachtet. An Thieren dieselben zu beobachten ist mir nicht gelungen: wenn sich die Zuckungen auch bis zu heftigen Krämpfen steigerten, so blieben die sensorischen Functionen doch immer erhalten. Zur Erklärung der genannten, am Menschen beobachteten Erscheinungen darf man wohl annehmen, dass das Blei bei weiter gehender Einwirkung noch andere Centren, eventuell auch solche die in der Medulla oblongata gelegen sind, sowie auch Grosshirncentren (in Bezug auf die bisweilen zu beobachtenden Psychosen) zu afficiren im Stande ist. Freilich darf dabei nicht ausser Acht gelassen werden, dass bei der chronischen Bleivergiftung doch auch Veränderungen des gesammten Stoffwechsels, der Ernährung, der Blutzusammensetzung (vgl. L. V. No. 9) u. s. w. eintreten, welche die Sachlage immerhin wesentlich compliciren und neue ursächliche Momente schaffen können, wenngleich bei Thieren, wie wir gesehen haben, die Erscheinungen der acuten und der chronischen Vergiftung unter einander in hohem Grade übereinstimmen. Wir dürfen uns jedenfalls nicht wundern, wenn wir bei der chronischen Bleivergiftung am Menschen auch Symptome auftreten sehen, für welche uns das Thierexperiment keine directen Analogien geliefert hat.

Berücksichtigt man das oben Gesagte, so wird man zugeben müssen, dass die Uebereinstimmung zwischen den Erscheinungen der an Thieren experimentell hervorgerufenen acuten (allgemeinen) Bleivergiftung einerseits und der am Menschen beobachteten chronischen Bleivergiftung andererseits eine überraschend genaue ist, so dass es uns möglich geworden ist, den grössten Theil von den Hauptsymptomen der letzteren auf die directen Wirkungen des Bleis, die wir aus dem Thierexperiment kennen gelernt haben, zurückzuführen.

Freilich der ungelösten und schwebenden Fragen sind noch viele; aber es dürfte doch nunmehr die Grundlage eine etwas gesichertere sein, von welcher aus eine Lösung dieser Fragen überhaupt denkbar ist, und es steht zu erwarten, dass weitere Untersuchungen in dieser Richtung neue Aufschlüsse über die in Rede stehenden Fragen liefern werden. Namentlich dürfte eine fortgesetzte Untersuchung der äusserst interessanten und eigenartigen Hirnsymptome, die wir bei Hunden kennen gelernt haben, sowie eine nach möglichst vielen Richtungen hin ausgedehnte Analyse der Ver-

änderungen, welche der quergestreifte Säugethiermuskel durch das Blei erleidet, und ein Vergleich mit den am Menschen bei der chronischen Bleivergiftung gemachten Beobachtungen noch weitere interessante Thatsachen liefern.

Ich bin weit davon entfernt, mir diese Arbeiten vorbehalten zu wollen, würde es im Gegentheil freudig begrüssen, wenn von anderen Seiten her Untersuchungen in dieser Richtung aufgenommen würden.

Ueberhaupt dürfte den zweckmässig ausgewählten metallorganischen Präparaten noch eine bedeutende Zukunft sowohl in theoretischer als auch in praktisch-therapeutischer Hinsicht vorbehalten sein.

Zum Schlusse fasse ich nochmals die in dem letzten Abschnitt gewonnenen Resultate zusammen:

1. Diejenigen Erscheinungen der chronischen Bleivergiftung, die man mit dem Namen der „Bleikolik“ bezeichnet, sind durch die Erregung, welche die Darmganglien von Seiten des Bleis erfahren, und durch die hieraus sich ergebende Veränderung der Darmfunctionen bedingt. Die beim Menschen meist vorhandene hartnäckige Stuhlverstopfung erklärt sich dadurch, dass die allgemeine krampfhafte Contraction des Darmes hier in den Vordergrund tritt, während bei Thieren meist auch eine bedeutende Verstärkung der Darmperistaltik und deshalb auch Durchfälle vorhanden sind.

Durch die allgemeine Contraction des Darmes wird eine erhebliche Quantität Blut aus dem Darm den übrigen Theilen des Gefässsystems zugeführt, woraus gewisse die Bleikolik begleitenden Erscheinungen am Circulationsapparate, namentlich eine vermehrte Füllung und Spannung der Arterien und eine Verlangsamung des Pulses resultiren.

Der heftige Schmerz ist durch die starke Contraction des Darmes, wodurch der Peritonealüberzug in Mitleidenschaft versetzt wird, erklärt.

Das Eingezogensein des Bauches und die harte Beschaffenheit desselben sind durch reflectorische Contractionen der Bauchmuskeln bedingt.

2. Die Symptome der „Bleilähmung“ erklären sich aus der Wirkung, welche das Blei auf die quergestreiften Muskeln ausübt. Der Umstand, dass der Muskel anfänglich nicht unerregbar gemacht wird, sondern nur sehr rasch ermüdet, macht es verständlich, warum die durch Blei gelähmten Muskeln durch Reizung mit inducirten Strömen nicht in Tetanus gerathen, dagegen auf Reize mit constanten

Strömen noch mit einzelnen Contractionen zu reagiren im Stande sind. Schliesslich kann der Muskel seine Erregbarkeit vollständig einbüssen. Die Prädilection gewisser Muskeln für die Bleilähmung ist nur eine relative.

3. Die Erscheinungen der „Bleiarthralgie“ sind durch die Erregung, welche gewisse central gelegene motorische Nervenapparate durch das Blei erleiden, bedingt.

4. Diejenigen Symptome der chronischen Bleivergiftung, die man mit der Bezeichnung „Encephalopathia saturnina“ zusammenfasst, sind ebenfalls durch eine Affection, welche verschiedene und in verschiedenen Theilen des Centralnervensystems gelegene Nervencentren durch das Blei erleiden, verursacht. Auch diese Wirkung besteht zum grössten Theile in einer Erregung. Centren, die in der Medulla oblongata und im Grosshirn gelegen sind, werden erst verhältnissmässig spät afficirt. Zur Erklärung der bisweilen zu beobachtenden Bleianästhesie, Amaurose u. dgl. bieten die Thierexperimente keinen Anhaltspunkt.

Strassburg, im April 1878.

Literatur-Verzeichniss.

(Das Verzeichniss soll nur die wichtigsten, vorzugsweise in der vorstehenden Abhandlung citirten und besprochenen Publicationen über das Blei in pharmakologischer und toxikologischer Hinsicht enthalten, und strebt, namentlich in Bezug auf casuistische Mittheilungen, nicht einmal eine annähernde Vollständigkeit an.)

Die ältere Literatur (bis 1854) vgl. in dem Verzeichniss von Falck (Virchow's Handb. d. spec. Pathol. u. Therap. II. 1. 1855. S. 162 ff.), welches etwa 140 Nummern enthält. —

1. Mérat, Traité de la colique métallique. 2. édit. Paris (1812). (Bleikolik, Coincidenz mit Gichtanfällen.) — 2. Platner, De colica saturnina. Diss. in. Leipzig (1812). (Bleikolik, Coincidenz mit Gichtanfällen.) — 3. Gaspard, Journ. de physiol. experiment. (1821). (Inject. d. Acetats i. d. Venen, fieberhaft. Zustände mit Schwäche, Durchfällen u. s. w. durch kleine Dosen.) — 4. Orfila, Traité des poisons. 3. édit. Paris. (1826) T. I. S. 612 ff. (Versuche, namentlich mit Injection d. Acetats in die Venen.) — 5. Wibmer, Tract. de effect. plumb. in organism. animal. sano etc. Monachi (1829). [Repertor. d. Pharmac. Bd. XXXII. S. 309 ff.] (Wirkung auf die Muskeln einerseits, auf das Rückenmark andererseits, aus Versuchen an Hunden gefolgert.) — 6. Mitscherlich, Müller's Archiv. (1836). S. 298 ff. (Versuche, bes. an Kaninchen, mit Bleiacetat und Bleialbuminatlösung.) — 7. Ranque, Mémoire sur les empoisonnements par les préparat. saturn. Orléans (1836). (Behandlung d. Bleikolik mit Belladonna.) — 8. Tanquerel des Planches, Maladies de plomb. Paris (1839). 2 Bände. Deutsch von Frankenberg (1842). — 9. Andral et Gavarret, Annal. de chimie et physique. T. 75 (1840). S. 309. (Das Blut bei Bleivergiftung reicher an Plasma und ärmer an Körperchen.) — 10. Romberg, Lehrb. d. Nervenkrankheiten d. Menschen. I. Bd. S. 130. Berlin (1840). (Die Bleikolik als Hyperästhesie des Plex. mesenteric. aufgefasst.) 3. Aufl. (1857). I. Bd. S. 897. (Spinale Ursache der Bleilähmung.) — 11. Hirsch, Beiträge zur Erkennt-

niss u. Heilung der Spinalneurosen. S. 345. Königsberg (1843). (Die Bleikolik als Spinalneurose aufgefasst.) — 12. Mialhe, Mém. sur les emanations de plomb. Paris (1844). (Annahme der Bildung einer Verbindung von Bleichlorür und Chloralkalien im Organismus.) — 13. Henle, Zeitschr. f. ration. Medic. 1. R. Bd. IV. S. 454 (1846). Handb. d. ration. Pathol. II. S. 179. Braunschweig (1847). (Blei als allgem. Adstringens aufgefasst, und bes. eine Wirkung auf die kleinen Gefässe angenommen.) — 14. Brockmann, Die metallurgischen Krankheiten des Oberharzes. Osterode (1851). — 15. Robertson, Lancet. Febr. p. 202 (1851). [Pharmac. Jahresber. 1851. S. 128.] (Vergiftung mit Blei durch Trinkwasser.) — 16. Empis et Robinet, Arch. génér. (1851) Sept. S. 67. [Pharmac. Jahresber. 1851. S. 128.] Journ. de connaiss. méd. (1852). Fevr. S. 223 ff. [Pharmac. Jahresber. 1852. S. 120.] (Sehr eigenartiger Fall von Encephalopathia saturn., Nachweis des Bleis im Gehirn u. Rückenmark.) — 17. Strauss, De cerussae effectu in organism. animal. Diss. Marburg (1854). [Pharmac. Jahresber. 1854. II. S. 83 f.] (Versuche mit Bleiweiss an Tauben u. Hühnern.) — 18. Beaupoil, Journ. de médec., de chir. et de pharm. de Bruxelles (1854). Mai—Octob. [Pharmac. Jahresb. 1854. S. 85 ff.] (Bleikolik eine Darmneurose, als Symptom einer allgem. Intoxication angesehen.) — 19. Broeckx, Annal. de la Soc. de médec. d'Anvers (1855). Nov. Dec. [Pharmac. Jahresber. 1855. S. 114.] (Die durch Blei gelähmten Muskeln reagiren nicht auf elektr. Reize.) — 20. Falck, Intoxicationen in Virchow's Handbuch. Bd. II. 1. S. 162 ff. Erlangen (1855). (Die toxische Entmischung des Blutes als das Primäre bei der Bleivergiftung angesehen.) — 21. Falck, Deutsche Klinik (1855). No. 20—23. und (1856). No. 25—30. [Pharmac. Jahresb. 1855. S. 113 f. u. 1856. S. 157.] (Versuche mit Bleiweiss an Vögeln.) 22. Clarus, Handbuch d. spec. Arzneimittellehre. Leipzig (1856). S. 1205. (Symptome der Bleivergiftung auf chloroanäm. Blutmischung zurückgeführt.) — 23. Girard, L'Union médic. (1857). 94. 95. [Pharmac. Jahresb. 1857. I. S. 205.] (Bleikolik als Folge der Anämie oder der Verstopfung bezeichnet.) — 24. Legrand du Saulle, Gaz. des hôpit. 88. (1858). Deutsche Klinik. No. 47. 48. (1858). [Pharmac. Jahresb. 1858. S. 229 f.] (Vergiftung von Thieren in Bleifabriken.) — 25. Briquet, Archiv génér. Fevr. Mars. (1858). (Ursache d. Symptome d. Bleivergiftung im Rückenmark; Sitz des Schmerzes bei d. Kolik in den Bauchmuskeln.) — 26. Garrod, The nature and treatment of gout. London. Deutsch von Eisenmann. Würzburg (1861). S. 169 ff. (Vermehrung d. Harnsäure im Blute bei Bleivergiftung.) — 27. Gusserow, Virchow's Archiv. Bd. 21. S. 443 ff. (1861). (Versuche, bes. an Kaninchen, mit schwefels. Blei; Untersuchung d. Organe auf Blei.) — 28. Lewald, Untersuch. üb. d. Ausscheidung von Arzneimitteln aus dem Organismus. Breslau (1861). (Blei wird ausgeschieden an Eiweiss, vielleicht auch an Leucin u. s. w. gebunden, daher bei Albuminurie reichlicher.) — 29. Lancereaux, Gaz. médic. (1862). No. 45. Nov. Union méd. (1863). No. 150. [Pharmac. Jahresb. 1863. S. 199.] (Specifische Degeneration von Nervenfasern bei Bleilähmung.) — 30. Mosler u. Mettenheimer, Archiv d. Heilkunde. (1863). S. 522. (Adstringir. Wirkung des Bleis auf die Gefässe der harnbereitenden Organe angenommen.) — 31. Ollivier, Archiv génér. II. 530. u. 709. (1863). (Albuminurie ein inconstant. Symptom der chron. Bleivergiftung an Menschen u. Thieren.) — 32. Charcod, Gaz. hebdom. (1863). No. 27. (Neigung zu Gichtanfällen bei Bleikranken.) — 33. Rinecker, Ueber Bleikolik und deren Behandlung. Diss. Würzburg (1864). — 34. Danjoy, Archiv génér. (1864). S. 402. (Bleieklampsie auf Urämie zurückgeführt.) — 35. Melsens, Mémoir. sur l'emploi etc. Bruxelles (1865). (Jodkalium als Heilmittel gegen Bleivergiftung empfohlen.) — 36. Eulenburg u. Landois, Wien. medic. Wochenschr. XVI. 33/37. (1866). (Pulsverlangsamung bei Bleikolik aus einer reflectorischen Vagusreizung erklärt.) — 37. Eulenburg, Deutsches Archiv f. klin. Medicin. III. S. 506. (1867). Berlin. klin. Wochenschr. (1868). No. 2. (Einfluss elektr. Ströme auf die durch Blei gelähmten Mnskeln.) — 38. Rosenstein, Virchow's Archiv. Bd. 39. S. 1 ff. u. 174. (1867). (Versuche, Hunde durch Bleiacetat chronisch zu vergiften: eklamptische Erscheinungen durch Hirnanämie erklärt.) — 39. Hermann, Archiv für Anatom. u. Physiol. (1867). S. 64 ff. (Annahme einer zeitweisen Steigerung des Bleigehalts im Körper durch Verminderung der Ausscheidung.) — 40. Michel, L'Union médicale. (1867). (Jodkalium als Prophylakticum gegen chron. Bleivergiftung empfohlen.) — 41. Brücke, Sitzungsber. d. Wien. Akadem. naturw. Cl. 2. Bd. 56. S. 594 ff. (1867). (Annahme einer Lähmung der intramuskul. Nervenendigungen.) — 42. Hitzig, Studien

über Bleivergiftung I. Berlin (1868). (Einwirkung des Bleis auf die glatten und quergestreiften Muskeln, Lähmung einzelner Muskeln durch besondere Eigenthümlichkeit der Gefässversorgung.) — 43. Bucquoy, L'Union médic. (1868). No. 74. (Neigung zu Gichtanfällen bei Bleikranken.) — 44. Murchison, Lancet. Aug. 15. (1868). (Ebenso.) — 45. Gubler, L'Union médic. (1868). No. 78—80. (Gichtische Anschwellungen bei Bleivergiftung beobachtet.) — 46. Nicaise, Gaz. médic. de Paris (1868). No. 20, 21, 41. (Ebenso.) — 47. Erb, Zur Pathol. u. pathol. Anat. peripherer Paralysen. Leipzig (1868) und Deutsches Archiv f. klin. Medic. Bd. IV S. 242. (1868). (Pathogenese d. Bleilähmung, Verhalten d. Nerven u. Muskeln) — 48. Neftel, Medicin. Centralbl. (1868). No. 52. S. 819. [Pharmac. Jahresb. 1868. S. 478.] (Vaginismus bei chron. Bleivergiftung.) — 49. Bärwinkel, Schmidt's Jahrbücher (1868). S. 118. (Primäre Wirkung des Bleis auf die Arterien angenommen). — 50. Clark u. Langdon Down, Medic. Times. Febr. 27. (1869). (Aehnliche Erscheinungen von Gesichtshallucinationen, wie im Delirium tremens, bei chron. Bleivergiftung beobachtet.) — 51. Méhu, Bulletin génér. de Thérapeut. (1870). (Waschungen mit unterchlorigsaurem Natron als Prophylaktikum gegen chron. Bleivergiftung empfohlen.) — 52. Heubel, Pathogenese und Symptome der chronischen Bleivergiftung. Berlin (1871). (Bleigehalt in den verschiedenen Organen, chron. Bleivergiftung an Hunden erzielt, Symptome der chron. Bleivergiftung auf eine Affection nervöser Apparate zurückgeführt.) — 53. Eulenburg, Lehrb. d. functionellen Nervenkrankheiten. Berlin (1871). (Pathogenese d. Bleilähmung. Kolik als Neurose des Plex. coeliacus u. mesenter. aufgefasst.) — 54. Lancereaux, Gaz. médic. (1871). No. 25. (Albuminurie ein spät eintretendes Symptom der chron. Bleivergiftung, durch Nierenaffection bedingt.) — 55. Kussmaul u. Maier, Deutsches Archiv f. klin. Medic. IX. S. 285. (1872). (Vermehrung und Sklerose des Bindegewebes im Gangl. coeliacum bei Bleikolik.) — 56. Biermer, Correspond.-Blatt f. Schweiz. Aerzte. (1872). No. 1. (Vorkommen von Albuminurie bei chron. Bleivergiftung.) — 57. Hollis, Brit. med. Journ. (1872). Dec. 14. S. 652. (Casuistik eigenthüml. Fälle von Paralysis und Encephalopathia saturn.) — 58. Duchenne, Électrisat. localisée. 3. édit. Paris (1872). (Verhalten der durch Blei gelähmten Muskeln gegen elektr. Ströme.) — 59. Landsberger, Kritische Studien über die Wirkung des Bleis auf den Menschen. Diss. Berlin (1872). (Versuch, Heubel's Theorie mit der von Hitzig zu combiniren.) — 60. Eulenburg u. Guttmann, Die Pathologie des Sympathicus. Berlin (1873). Abschn. 8. (Pulsverlangsamung bei Bleikolik.) — 61. Schoenbrod, Bayer. ärztl. Intelligenzbl. (1873). (Casuistik u. Aetiologie.) — 62. Elgnowski, Zur Casuistik der Bleilähmungen. Diss. Berlin (1873). (Verhalten der gelähmten Muskeln.) — 63. Gombault, Archiv de physiol. normal. et pathol. (1873). H. I. (Degeneration der motor. Apparate bei Bleivergiftung.) — 64. Gaffky, Ueber d. ursächl. Zusammenhang zwischen chron. Bleiintoxication und Nierenaffection. Diss. Berlin (1873). (Albuminurie bei chron. Bleivergiftung durch Affection von Nervenfasern im Splanchnicus erklärt.) — 65. Leidesdorf, Allgem. Wien. med. Zeitung. (1873). No. 44. S. 561. (Eigenthümlicher Fall von Encephalopath. saturn., Erscheinungen der letzteren auf primäre Anämie und Oedem des Gehirns zurückgeführt.) — 66. Mayençon et Bergeret, Lyon. méd. (1873). 7. S. 434. (Uebergang des Bleis in die Gewebe beim Kaninchen.) — 67. Wandel, Ueber Bleivergiftung. Diss. Berlin (1873). (Casuistiken.) — 68. Westphal, Archiv f. Psychiatrie. IV. S. 776. (1874). (Degeneration und Regeneration von Nervenfasern im Nerv. radial. bei Bleilähmung.) — 69. Bernhardt, Arch. f. Psychiatrie. IV. S. 616. (1874). (Anatom. Veränderungen der durch Blei gelähmten Muskeln.) — 70. Manouvrier, Gaz. des hôpit. (1874). S. 290. (Localer Einfluss des Bleis auf die Muskeln.) — 71. Erb, in Ziemssen's Handbuch d. spec. Pathol. XII. 1. S. 498. (1874). (Spinale Ursache der Bleilähmung.) — 72. Blake, Journ. of anat. and physiol. 2. Ser. V. 8. S. 242. (1874). (Injection von Bleiacetat in die Vene von Hunden. Directe Wirkung des Bleis auf die Muscularis der Arterien, die Muskeln und das Herz angenommen.) — 73. Berger, [Pharmac. Jahresber. 1874. S. 439 f] (Eigenthüml. Fälle von Encephalopathia saturn. — Vergiftung von Thieren in Bleifabriken.) — 74. Troisier, Gaz. méd. de Paris. 4. Sér. T. III. S. 62. (1874). (Casuistik u. Nachweis des Bleis i. Gehirn u. Rückenmark.) — 75. Bergeron et l'Hôte, Compt. rend. T. 78. S. 1705. (1874). (Ebenso.) — 76. Roucher, Annal. d'hyg. publ. T. 41. S. 161. (1874). und T. 42. S. 141. (1875). (Ebenso.) — 77. Hitzig, Berlin. klin. Wochenschr. (1874). S. 369. (Verf. verlässt die sub 42 genannte Theorie

in Bezug auf den Zusammenhang der Muskellähmung mit der Gefässvertheilung.) — 78. Erb, Arch. f. Psychiatrie. V. S. 445. (1875). (Verhalten der durch Blei gelähmten Muskeln.) — 79. Frank, Deutsches Archiv f. klin. Medicin. Bd. XVI. H. 3 u. 4. (1875). (Erscheinungen am Circulationsapparat bei Bleikolik; primäre Affection der Gefässnerven angenommen.) — 80. Remak, Zur Pathogenese d. Bleilähmungen. Diss. Berlin (1875). aus dem Archiv für Psychiatrie. (Verhalten der durch Blei gelähmten Muskeln; spinale Ursache der Lähmung angenommen.) — 81. Dowse, Lancet (1875). No. 16. S. 545. (Veränderungen im Centralnervensystem bei Bleivergiftung, Nachweis des Bleis im Gehirn.) — 82. Renaut, De l'intoxicat. saturnine chronique. Paris (1875). Gaz. des hôpit. (1875). S. 1061. — 83. Brochin, Gaz. des hôpit. (1875). No. 24. (Casuistik.) — 84. Lépine, Gaz. des Paris (1875). No. 47. S. 582. (Casuistik.) — 85. Raymond, Gaz. des Paris (1876). No. 30. S. 351. (Bleikolik als Neuralgie des Darmes aufgefasst; Verhalten der durch Blei gelähmten Muskeln; Casuistik.) — 86. Naunyn, in Ziemssen's Handb. d. spec. Pathol. Bd. XV. Leipzig (1876). S. 284. (Die Symptome d. chron. Bleivergiftung durchgehend auf nervöse Ursachen zurückgeführt.) — 87. Jüngst, Ueber chron. Bleivergiftung mit bes. Berücksichtigung der Erschein. am Circulationsapparat. Diss. Würzburg (1877). (Untersuch. der auscultator. Erschein. bei Bleikolik.) — 88. Riegel, Deutsches Archiv für klin. Medicin. Bd. XXI. S. 175 ff. (1878). (Erschein. am Circulationsapparat bei Bleikolik; Affection vasomotor. Nerven angenommen; Amylnitrit als Heilmittel der Kolik.)

IX.

Mittheilungen aus dem pharmakologischen Experimentalcursus von Professor Th. Husemann in Göttingen.

Ueber einige Producte des gefaulten Mais.

Ein Beitrag zur Lehre der Fäulnissgifte.

Nach Versuchen von D. Roberto Cortez aus Tumaco in Columbien.

In einer Studie über die putride Intoxication hat vor Kurzem Zuelzer[1]) diejenigen Thatsachen aus der medicinischen und chemischen Literatur gesammelt, welche den Beweis für das Auftreten von Alkaloiden in faulenden Materialien liefern. Zuelzer hat damit gewiss recht zeitgemäss, nachdem die Sturm- und Drangperiode der Mikrokokken und Bakterien sich ihrem Ende zu nahen scheint, auf die Aufgabe der Chemie hingewiesen, das endgültige Wort in der Lehre der deleteren Wirkung putrider Substanzen zu sprechen. Die Nothwendigkeit, dass die Fäulnissfrage aufs Neue vom chemischen Gesichtspunkte aus in Angriff genommen wird, ergibt sich auch aus Versuchen mit Fäulnissproducten, welche auch in der erwähnten Arbeit von Zuelzer kurz besprochen werden, jedoch nur nach älteren Mittheilungen über dieselben und keineswegs der Wichtigkeit entsprechend, welche dieselben in dem Lande ihrer Geburt für verschiedene Zweige der Heilkunde erlangt haben. Die Producte des faulen Mais, über welche wir hier einzelne Mittheilungen, insbesondere nach Versuchen, welche von R. Cortez mit verschiedenen Präparaten angestellt wurden und ausführlicher in der Inauguraldissertation desselben[2]) niedergelegt worden sind, haben nicht allein eine theoretische Bedeutung für die Fäulnissfrage im Allgemeinen, sondern auch eine eminent praktische, theils für die Hygieine, in-

1) Dieses Archiv. VIII. H. 1 u. 2. S. 133.
2) Ein Beitrag zur Wirkung der Fäulnissstoffe. Göttingen 1878.

dem man sie, und nicht ohne schwerwiegende Gründe, in Beziehung zur Aetiologie einer Krankheit gesetzt hat, die wegen ihrer Häufigkeit und Gefährlichkeit ebenso wohl wie wegen ihrer dunklen Pathogenese der Gegenstand zahlreicher Arbeiten italienischer Aerzte geworden ist, theils für die Therapie, indem einzelne Producte in Italien mit verhältnissmässig günstigem Erfolge bei verschiedenen theils parasitären, theils nicht parasitären Hautaffectionen in Anwendung gezogen sind, so dass sie geradezu Medicamente und medicinische Handelsartikel darstellen.

Die verschiedenen Producte des gefaulten Mais verdanken ihr Dasein ausgedehnten Studien, welche Professor Cesare Lombroso in Turin seit längeren Jahren über die Aetiologie der unter dem Namen Pellagra bezeichneten eigenthümlichen Krankheit unternommen hat. Bekannt ist, dass das als ein Gemenge von Hauterkrankung mit nervösen Erscheinungen sich charakterisirende Leiden von einer grossen Anzahl Aerzte mit der Maisnahrung in Zusammenhang gebracht wird, wobei man theils auf den relativ geringen Nahrungswerth oder richtiger Stickstoffgehalt des Welschkorns gegenüber anderen Cerealien recurrirte, theils die Ernährung mit einem pathologisch durch Pilzbildung veränderten Mais anschuldigte, die Ursache des Leidens zu sein. Die letztere Ansicht, welche eine grosse Anzahl italienischer hervorragender Aerzte adoptirte und welche auch im Auslande grossen Anklang gefunden hat, wo z. B. Hebra[1]), welcher selbst Pellagrakranke in grosser Anzahl beobachtete, die grosse Verwandtschaft des Leidens mit dem Ergotismus betont, fasst in der Regel die als Verderame bezeichnete, durch die Entwicklung eines Schimmelpilzes, Penicillium oder Sporisorium Maydis, bedingte Maiserkrankung als Ursache des Pellagra auf. Die Giftigkeit eines derartig afficirten Mais wurde zuerst experimentell von Ballardini 1845 dargethan und später von verschiedenen Seiten, in allerneuester Zeit von Fua[2]) bestätigt. Auch Lombroso zeigte 1871[3]), dass der von Penicillium Maydis verdorbene Mais bei Hühnern Diarrhoe, Ausfallen der Federn und Tod und bei Ratten Abmagerung, veitstanzähnliche Bewegungen, Contracturen und ebenfalls letales Ende bedingt und dass die Darreichung einer aus verdorbenem Mais bereiteten Tinctur nach längerer Zeit bei gesunden Personen Erbrechen, Diarrhoe, Appetitverlust, Abschuppung der Haut, Pupillenerweiterung, Schläfrigkeit, Schwindel, Ptosis und mangelhafte Er-

1) Virchow's Handbuch d. spec. Pathol. u. Therap. Bd. III. S. 205.
2) Bull. de l'Acad. de med. 1877. 35. p. 943.
3) Studi clinici esperimentali sulla Pellagra. Bologna. Tip. Fava. 1871.

nährung veranlasst. In derselben Schrift liefert aber Lombroso auch den Nachweis, dass diese toxische Action des pilzkranken Mais nicht von den Parasiten herrühre, sondern von dem Parenchym des Mais selbst, und besonders vom Maisembryo, welcher wegen seines im Verhältniss zu anderen Getreidearten hohen Oelgehaltes und wegen seiner unvollkommenen Umhüllung durch das Perisperm an der Luft starkranzige Beschaffenheit annimmt.

Diese Untersuchungsresultate führten zu neuen Versuchen, welche Lombroso in Gemeinschaft mit Dupré[1]) über die chemische Beschaffenheit des verdorbenen Mais und des aus demselben dargestellten Oeles anstellte. Bei diesen resultirte eine entschiedene Differenz gegenüber dem gesunden Mais einerseits und dem aus letzterem gewonnenen fetten Oele andererseits. Der verdorbene Mais färbte sich in Alkohol und in Kali roth, der unverdorbene nicht. Das rubinrothe Oel aus verdorbenem Mais zeigte einen scharfen und bittern Geschmack, löste sich in absolutem und verdünntem Weingeist, wurde vom Benzin gefällt, verharzte an der Luft und enthielt ein Pigment, welches sich aus der ätherischen Lösung mittelst Kali abscheiden liess, während das gelbe Oel aus gesundem Mais vollkommen geschmackfrei ist, nicht verharzt, sich in Benzin löst und in Weingeist unlöslich ist. Das mit Aether aus der Tinctur des verdorbenen Mais erhaltene Oel fand Lombroso schon damals ausserordentlich giftig für Frösche, bei denen er Convulsionen und einseitige Lähmung, Verfärbung und Torpor eintreten sah, welche Erscheinungen er freilich dem Aether zuschreiben zu müssen glaubte. Auch ein im Handel bezogenes sehr dunkles, scharfes und zur Verharzung neigendes Maisöl gab, nachdem es durch Einleitung von Sauerstoff und längeres Stehen an der Luft weiter oxydirt war, toxische Wirkung und rief bei Hunden Diarrhoe, Verlust des Appetits und wankenden Gang, bei Hühnern, denen es mehrere Tage gereicht war, Somnolenz, Diarrhoe und Appetitverlust hervor. Von ätiologischem Gesichtspunkte aus waren namentlich Fütterungsversuche bei ausgewachsenen Hühnern interessant, indem sich bei einem Versuchsthier nach 51 Tagen Abschuppung des Kammes und des Bartes, Apathie und Schwanken einstellten; bei der 66. Dosis zeigte sich Steigen der Temperatur auf 44°, Nahrungsverweigerung und klonischer Krampf oder Chorea mit Tendenz zum Rückwärtsgehen und sonstige beträchtliche Störung der Motilität. Nach 4½ monatelanger

1) Indagini chimiche e fisiologiche sul mais. 1872. Milano (Rendiconti Istituto Lombardo. Vol. V. Fasc. 15 u. 16).

Aussetzung der Darreichung des Oels hatte sich eine ansehnliche Gewichtsvermehrung und Abnahme der Krankheitserscheinungen gezeigt. Von drei in derselben Weise gefütterten Hühnern bekam eins ebenfalls nach 4 Monaten klonische Convulsionen, die namentlich an den Fütterungstagen sich in kürzeren Intervallen zeigten, während zwei andere Beeinträchtigung der Bewegung, eines Abschuppung des Kammes und choreaähnliche Bewegung des Kopfes, jedoch nur 1—2mal am Tage darbot, beide starben nach 5—6 Monaten unter typhösen Erscheinungen und wies die Section keine wesentlichen Veränderungen, mit Ausnahme von wässrigem Erguss im Pericardium bei dem einen nach.

Im weiteren Verfolge ihrer chemischen Untersuchungen erhielten Lombroso und Dupré eine Substanz, welche unter Einwirkung von Aether sich zusammenballte und an der Luft eine hornartige Härte annahm, in verdünntem Alkohol und in Kalilauge sich löste, von Wasser, absolutem Alkohol und Benzin nicht gelöst wurde, in der Wärme schmolz und mit weisser Flamme unter Entwicklung eines an Polenta erinnernden Geruchs verbrannte. Dieser Stoff, welcher auf den Organismus ohne Einfluss ist, kommt auch im gesunden Mais vor, jedoch in weit geringerer Quantität.

Der Destillationsrückstand der Tinctur wurde nun abgekühlt, um die harzige Substanz zu trennen und hierauf im Wasserbade und im Vacuum zur Trockne gebracht, mit rectificirtem Weingeist gewaschen, unter Zusatz von so viel Wasser, dass sich ein dickes Liquidum bildete, mit Aether zur Entfernung des Fettes behandelt und der Aether verjagt. So bildete sich eine rothe, äusserst bittere, neutrale Substanz, die sich in verdünntem Alkohol, nicht in absolutem löste und aus alkalischer Lösung durch Schwefelsäure in Form rothbrauner, in Aether unlöslicher Flocken abgeschieden wurde. Jod-Jodkaliumlösung fällt dieselbe in rothen, absoluter Alkohol in weissgelblichen Flocken; Platinchlorid und ebenso bei Gegenwart von Schwefelsäure Kaliumcadmiumjodid geben ein gelbes Präcipitat.

Bei einer gleichen Behandlung des gesunden Mais resultirte eine gelbe Substanz, welche keine solche Fällung mit Jodjodkalium gab und aus deren Lösung in Kali Schwefelsäure eine in Aether lösliche Flüssigkeit trennte. Die Stoffe aus dem gesunden Mais erwiesen sich in jeder Beziehung als unschädlich für den Organismus, während der aus dem verdorbenen Mais bereitete Stoff entschieden giftige Wirkungen zeigte und deshalb von Lombroso und Dupré als „sostanza tossica“ bezeichnet wurde. Bei jungen Hühnern trat danach Diarrhoe, Dyspnoe, Paralyse der Beine, klonischer Krampf und

Tod ein, bei ausgewachsenen Hühnern Dyspnoe, Unbeweglichkeit, Diarrhoe und Parese der Flügel; bei Hunden Schlaf, Durchfall, Durst, Verweigerung der Speisen und Abnahme des Körpergewichts. Bei einem Manne trat auf den Gebrauch der toxischen Substanz ein Gefühl von Schwere im Unterleibe, Brennen im Schlunde, Verlust des Appetits, Hautjucken und geistige Verstimmung ein, bei einem anderen Nausea, Diarrhoe, Anorexie, Neuralgien und Betäubung, welche Erscheinungen auf den Gebrauch von Wein wieder verschwanden.

Es sind nicht die Präparate des durch Pilzbildung verdorbenen Mais, auf welche sich unsere Versuche beziehen, sondern Substanzen, welche geradezu einem Fäulniss- oder künstlichen Fermentationsprocess ihre Entstehung verdanken. Es zeigte sich nämlich bald, dass durch Extraction des durch Schimmelpilze pathologisch veränderten Mais sich nicht immer Tincturen von gleicher Activität erhalten liessen und dass auch verdorbenes Maisöl nicht immer dieselbe Wirksamkeit besass. Aus diesem Grunde schlug Lombroso in Verbindung mit und mit Unterstützung von Carlo Erba in Mailand einen neuen Weg ein, auf welchem er Präparate von constanterer Wirkung zu erhalten hoffte und welcher, wenn auch nicht vollkommen zu diesem Ziele, so doch zu dem Resultate führte, dass man aus völlig gesundem Mais durch künstliche Fermentation Gifte von verhältnissmässig grosser Activität erhalten kann, welche analoge Erscheinungen, wie die aus dem durch Pilzbildung verdorbenen Mais erhaltenen Stoffe bewirken. Erba brachte den durch Austrocknen auf 24 pCt. seines Gewichts reducirten Mais in grosse Gährbottiche, überschichtete denselben mit Wasser in der Höhe von mindestens 1 Dcm. und sorgte für intime Berührung der ganzen Masse mit dem Wasser durch tägliches Umrühren. Es wurde nun das Verhalten der Maiskörner täglich untersucht und diese, nachdem sie die alkoholische und Essiggährung durchgemacht und die Milchsäuregährung begonnen hatten, getrocknet. In dieser Periode war zwar die Form der Körner erhalten, doch hatten letztere eine dunkle, schmutziggelbe Färbung angenommen und namentlich erschienen die Embryonen intensiv gelb und reicher an Oel als gewöhnlich, während die stärkmehlhaltige Partie weissgrau aussah und mit grosser Leichtigkeit pulverisirt werden konnte. Die von Dr. Cattania in Pavia ausgeführte mikroskopische Untersuchung wies in dem künstlich fermentirten Mais reichliche Mengen von Aspergillus, Eurotium und viele Vibrionen und Zellen nach, welche denjenigen des Milchferments durchaus ähnlich waren.

Der getrocknete Mais wurde nun zu Mehl verarbeitet, dessen Geruch sehr an Ergotin erinnerte, und hiernach im Verdrängungsapparate mit 40gradigem Alkohol erschöpft. Die auf diese Weise erhaltene Tinctur hinterliess nach Abdestillation des Weingeistes einen Rückstand, welcher sich aus drei verschiedenen Producten zusammengesetzt erwies, nämlich:

1. einem von Lombroso als Oleoresin bezeichneten fetten Oele, welches sich durch seine Löslichkeit in Alkohol von dem aus gesundem Mais erhaltenen fetten Oele unterscheidet;

2. einem von Lombroso im Hinblick auf seine Theorie der Aetiologie des Pellagra Pellagrozeïn, von Erba Maïsina genannten Extractivstoff, welcher in seinen physikalischen Charakteren einige Verwandtschaft mit Ergotin zeigt, aber einen ausserordentlich bittern Geschmack besitzt, sich in Wasser in jedem Verhältnisse löst und nicht mit absolutem, wohl aber mit stark gewässertem Alkohol eine Solution gibt:

3. eine harzartige Substanz, Maisharz (sostanza resinosa del mais) genannt, welche in siedendem Wasser erweicht, ohne sich aufzulösen, von Hydrocarbüren nicht gelöst wird, durch concentrirte Schwefelsäure verkohlt und weder Geruch noch Geschmack besitzt. Zu diesen drei Maispräparaten kommt noch ein viertes, das wässrige Maisextract, welches durch Behandlung des nach der Erschöpfung mit Alkohol hinterbleibenden Maisrückstandes mit destillirtem Wasser und Abdampfen erhalten wurde und das in Kohlenwasserstoffen unlöslich erscheint, keine Spur von Satzmehl einschliesst und in seinem Geruche ebenfalls an Ergotin erinnert.

Ausserdem stellte Erba noch aus den separirten Maisembryonen ein von dem Oleoresin in seinen physikalischen Eigenschaften abweichendes Fett dar, indem dasselbe bei gewöhnlicher Temperatur fest erscheint und erst bei 19° in den flüssigen Aggregatzustand übergeht. Es ist dasselbe das einzige Product der Fermentation aus den Maisembryonen, welche weder Harz noch wässriges Extract lieferten.

Gesunder ungegohrener Mais gab bei einer ähnlichen Behandlung eine geringe Menge Oel und fast gar kein alkoholisches Extract, während der fermentirte Mais bedeutende Quantitäten von beiden lieferte. 100 Kgrm. künstlich fermentirter Mais gab eine Ausbeute von 15 Kgrm. Tinctur, woraus 3 Kgrm. Oleoresin und 800 Grm. Pellagrozeïn (Maïsin) resultirten. Sehr viel Oel gab bis zur Milchsäuregährung fermentirtes schimmliges Weissbrod (Pane giallo), doch war dasselbe trüb und dicker; 10 Kgrm. Brod lie-

ferten 1600 Grm. Oel, dagegen keine Spur von den übrigen Substanzen.

Es zeigte sich übrigens auch, dass sowohl in der Quantität als in der Qualität beträchtliche Differenzen statthatten, wenn der Process bis zur vollständigen Buttersäuregährung geführt wird; Oel und Extract sind dann reichlicher, gefärbter und von weit stärkerer Bitterkeit.

Es sind die beiden obengenannten Producte, das Oleoresin und das Pellagrozeïn, welche zur Darstellung des Fäulnissalkaloids dienen, auf welches bereits Zuelzer in seiner oben citirten Arbeit die Aufmerksamkeit richtete. Im Jahre 1875 theilte Lombroso[1]) die Entdeckung Brugnatelli's mit, dass sich nicht allein in den genannten Maispräparaten, sondern auch in den gefaulten Maiskörnern ein dem Strychnin verwandtes Alkaloid finde, sich von demselben aber durch verschiedene Reactionen unterscheide. Dasselbe gibt nach Brugnatelli mit Jod in Jodwasserstoffsäure gelöst einen röthlichen krystallinischen Niederschlag, mit Jodkadmium weisses und mit phosphorsaurem Natron gelbgrünes Präcipitat, während phosphorwolframsaures Natron, Kaliumplatincyanür, Kaliumwismuthjodid, Platinchlorid und Pikrinsäure gelbe Fällungen erzeugen. In Schwefelsäure gelöst nimmt es nach Zusatz von etwas Brom dauernde Violettfärbung an. In Bezug auf die Farbenreaction, welche Strychnin mit doppeltchromsaurem Kali, Ferrocyankalium, Bleisuperoxyd und Mangansuperoxyd gibt, zeigt das Maisalkaloid zwar wohl die Anfänge, nicht aber das Ende der Reaction; die dabei hervortretende blaue Farbe geht niemals in Zwiebelroth und durch dieses in Schmutziggrün über, sondern in Schmutziggelb, ohne Voraufgehen von Roth. Uebrigens gibt Lombroso in einer neueren Studie über die Wirkung der Producte des künstlich fermentirten Mais[2]) an, dass bei allen diesen Reactionen die Substanz niemals rein war und dass die krystallinische Beschaffenheit nicht mit Bestimmtheit festgestellt wurde. Aus gesundem Mais konnte Brugnatelli niemals ein Alkaloid erhalten und die Menge des letzteren war in den Präparaten des fermentirten Mais um so grösser, je weiter vorgeschritten die Fermentation war.

In der eben citirten Schrift führt übrigens Lombroso an, dass neben und nach Brugnatelli sich auch noch andere Chemiker mit der Isolirung der activen Substanz der Maispräparate beschäftigt haben. So glaubt Pellogio darin eine krystallisirbare Substanz

1) Rivista clinica di Bologna. No. 12. p. 368.

2) I veleni del mais e la loro applicazione all igiene e terapia. Lo sperimentale. 1876. Sept. Oct. Nov. pp. 353, 385, 516.

gefunden zu haben, welche Alkaloidreactionen gibt (weisse Fällungen mit Tannin, doppeltkohlensaurem Natron, Phosphormolybdänsäure, Quecksilberbichlorid und Goldtrichlorid, weissgelbliche oder gelbliche mit Platinchlorid und Pikrinsäure, orangenfarbige mit Jodjodkalium, gelbe mit Lösung von Jod in Jodwasserstoffsäure und braune mit Lösung von Jodgold in Jodkalium. Endlich hat der berühmte französische Chemiker Berthelot in ihm zugesendeten Maïsin und Oleoresin ebenfalls eine alkaloidische Substanz gefunden, doch krystallisirte dieselbe nicht und gab bei Behandlung mit Kalilauge kein Chinolin, weshalb ihr Berthelot jede Verwandtschaft mit dem Strychnin und den Strychnosbasen abspricht. Lombroso sieht in dem Alkaloide, welches Brugnatelli aus dem Oel von Erba erhalten hat und welches in 15—20 Minuten Tetanus herbeiführte, während das Oel, dem diese Substanz entzogen war, nur grössere Lebhaftigkeit und gesteigerte Sensibilität der Versuchsthiere hervorrief, dennoch nicht das einzige active Princip des faulen Mais, denn einerseits bereitete Brugnatelli auch aus unvollkommen gefaultem Mais ein Alkaloid, welches in seinen chemischen Reactionen keine Abweichungen zeigte, wohl aber auf Frösche anders wirkte, indem es Verfärbung, gesteigerte Lebhaftigkeit und später Torpor bedingte; andererseits extrahirte derselbe Chemiker aus vollständiger gefaultem Mais ein Alkaloid, welches zu 4 Grm. unter tetanischen Erscheinungen einen Frosch tödtete, aber auch der Rückstand blieb in diesem Falle stark giftig und tetanisirend.

Wenn über die Wirkung dieses Alkaloids von Brugnatelli verhältnissmässig wenig bekannt geworden ist, so wissen wir weit mehr über die Action derjenigen Präparate, welche zur Darstellung desselben dienen, denn es liegen über die Präparate des künstlich fermentirten Mais mehr als 100 von Lombroso ausgeführte Versuche vor, welche derselbe in kurzen Umrissen in dem oben erwähnten Aufsatze über die Gifte des Mais (1876) und ausserdem mit den Details der Experimente neuerdings in einer grösseren Arbeit in der Rivista clinica di Bologna mitgetheilt hat.

Lombroso's Versuche beziehen sich auf sämmtliche von Erba dargestellte Präparate, und erstrecken sich über fast alle Klassen des Thierreichs. Zunächst vindicirt L. dem Maïsin eine starke antiputride Wirkung, indem es die Fäulniss von Fleisch in noch weit auffallenderer Weise als Chinin verzögere, selbst in sehr diluirter Lösung, während die Fermentation nur durch concentrirtere Solutionen ansehnlich retardirt wurde. In 1—2procentigen Maïsinlö-

sungen zeigten sich Hefezellen nach wenigen Tagen und bei den Fäulnissversuchen mit Fleisch und Maïsin erschienen trotz nicht eingetretener Putrescenz in 33procentigen Lösungen nach 8 Tagen oder später Mikrokokken, auf deren Vitalität das Gift einen Einfluss nicht auszuüben schien. Einen deleteren Einfluss zeigte das Maïsin dagegen schon in einprocentiger Lösung und mitunter selbst in Verdünnungen von 1:300 und 1:1000 auf Vibrionen, doch verlor das Gift nach längerem Aufenthalte in putriden Flüssigkeiten sein Vermögen, dieselben zu vernichten.

Als ein sehr intensives Gift erwies sich das Maïsin von wirbellosen Thieren auf Heuschrecken, welche bisweilen durch einen einzigen Tropfen unmittelbar getödtet wurden, während meistens klonische und tonische Krämpfe oder einseitige Lähmung, einige Male auch auffallende Neigung zum Rückwärtsgehen dem Tode voraufging. Blutegel starben ziemlich langsam in concentrirten Maïsinlösungen und selbst nach Injection. Besonders unempfänglich zeigten sich die Daphnien, welche 4—5 Tage im Wasser lebten, das 10procentig Maïsin gelöst enthielt. Auf Krebse wirkte Maïsin zu 0,2 tödtlich, ohne besondere Erscheinungen hervorzurufen.

Von Wirbelthieren zeigten Fische keine Constanz der giftigen Wirkung; einige lebten mehrere Tage in Wasser, welches eine beträchtliche Menge Maïsin gelöst enthielt, andere starben nach Injection von 0,5 ohne convulsivische Erscheinungen. Bei Salamandern (Triton) tödtete 0,5 nach vorgängiger blaugrüner Verfärbung der Injectionsstelle, Paralyse der Hinterextremitäten und zuletzt des Schwanzes. Bisweilen drehten sich die Thiere vor Eintritt der Paralyse im Kreise.

Am ausgedehntesten sind selbstverständlich Lombroso's Versuche mit Fröschen. Wir haben hier so zu sagen ein doppeltes Bild der Vergiftung, wenn wir davon absehen, dass bisweilen selbst auf Einspritzung von 0,05 unmittelbar tödtliches Ende eintrat. Bei einzelnen Fröschen zeigten sich anfangs klonische Krämpfe, etwa nach 1/2 Stunde auftretend, dann nach einer weiteren halben Stunde Steigerung der Reflexerregbarkeit mit gleichzeitiger Abnahme der Zahl der Herzpulsationen, nach einer Stunde unter steter Abnahme der Herzschläge Tetanus, welcher dann bis zum Tode anhielt. In anderen Fällen dagegen war das Vergiftungsbild ein narkotisches, nach etwa 1/4 Stunde tolerirte das Thier die Rückenlage und nach Verlauf von 1/2 Stunde bestand vollkommene Insensibilität, so dass die stärksten Reize ertragen wurden, aber dieser Zustand hielt nicht an, sondern machte später wiederum tonischen und klonischen Con-

ulsionen, gesteigerter Reflexerregbarkeit und wirklichem Tetanus
Platz, bis der Tod eintrat.

Lombroso hat aus seinen zahlreichen Froschversuchen den
Schluss gezogen, dass die beträchtlichen Differenzen theils mit der
Dosis, theils mit der Verschiedenheit der Präparate, je nachdem
ieselben in den heissen Sommermonaten oder im Herbst bereitet
waren, im Zusammenhange stehen. Bei kleinen Dosen, 0,2—0,25, trat
n $^{9}/_{10}$ der Fälle Tetanus auf, manchmal nach vorgängiger Lähmung,
mmer aber mit nachfolgender mehr oder minder ausgedehnter ein-
eitiger Parese bis zum Tode, welcher in $^{1}/_{2}$—25 Stunden eintrat.
In einer kleinen Anzahl von Versuchen wurde nur Narkose beob-
achtet, welcher unmittelbar das letale Ende folgte. Bei grösseren
Dosen, 0,35—1,0, wurden bei einzelnen Fröschen tonische Convul-
sionen, bei allen Parese und Verlust der Fähigkeit, die normale
Position im Wasser zu behaupten, beobachtet; bei weniger als $^{1}/_{3}$
der Versuchsthiere kam es zu Tetanus mit voraufgehender Narkose
und nachfolgendem Tode in $^{1}/_{2}$—4$^{3}/_{4}$ Stunden. Bei sehr wenigen
Versuchsthieren erregten auch sehr grosse Mengen des Gifts über-
haupt keine Erscheinungen, diese letzteren aber wurden sämmtlich
mit Maïsin vergiftet, welches in den Herbstmonaten dargestellt war,
und liefern einen Beweis mehr für die in vielen anderen Beobach-
tungen constatirte Thatsache, dass die in den kälteren Monaten dar-
gestellten Präparate und zwar, wie wir weiter oben sehen werden,
das Oel in noch weit höherem Maasse als das Maïsin, an Activität den
in den heissen Sommermonaten Juli und August bereiteten bedeutend
nachstehen. Uebrigens ergab sich bei Lombroso's Experimenten
mit Fröschen noch ein weiterer Einfluss der Temperatur. Dieselbe
Dosis Maïsin, 0,05 rief bei einer Temperatur des umgebenden Was-
sers von $+ 3^{0}$ erst in 6—24 Stunden leichte Störungen der Be-
wegung (Unfähigkeit zum Sprunge) oder Steigerung der Reflexerreg-
barkeit hervor, während bei $+ 8^{0}$ die Erscheinungen schon nach
2 Stunden eintraten und bei $+ 32^{0}$ in wenigen Minuten Tetanus
sich einstellte, welcher spontan bei unvergifteten Fröschen in so hoch
temperirtem Wasser nicht eintritt, wohl aber bei einer Wassertem-
peratur von 38—40^{0}. Im Wasser von $+ 32^{0}$ können selbst ausser-
ordentlich kleine Mengen Maïsin zu Tetanus führen und tödtlich
werden, z. B. 1 Ctgrm.

Aus der Klasse der Vögel vergiftete Lombroso Hühner, Raben,
Tauben und Falken mit Maïsin, wobei die letzteren sich viel em-
pfindlicher als die ersteren zeigten. So starb z. B. ein Bergfalke
nach 2,0 subcutan sofort unter klonischen Convulsionen und Para-

lyse; ein anderer nach 0,4 in 2½ Stunden unter denselben Erscheinungen. Während hier die letale Dosis auf das Körpergewicht nur 2,0 beträgt, bedurften Hühner 10,0 und in einzelnen Fällen nach nochmaliger Application 7,0. Injection von 0,5 per Kilo hatte auf dieselben gar keine Wirkung oder rief Betäubung, Verweigerung von Speisen und Diarrhoe, bisweilen Torpor und Paresis, vereinzelt Narkose, Nausea, Dyspnoe, Paralyse und Tod nach terminalen Krämpfen, niemals aber Tetanus hervor. Interne Application von reichlich 47,0 in 5 Tagen bedingte bei Hühnern leichte Abnahme des Körpergewichts, Athemnoth, Uebelkeit und am letzten Versuchstage profuse und wiederholte Diarrhoe, so wie leichtes Steigen der Temperatur, welche bei acuter Vergiftung regelmässig herabgesetzt war. So auch bei einer nach 4,0 pro Kilo getödteten Taube, welche in 5 Stunden nach Narkose, Somnolenz und klonischen Convulsionen zu Grunde ging und bezüglich derer das eigenthümliche Verhalten des Bluts hervorgehoben wird, welches bei Fröschen Tetanus hervorrief, obschon die Taube selbst nicht an Tetanus gelitten hatte. Die tetanisirende Wirkung des Blutes von Falken, welche in Folge von Maïsin an Tetanus zu Grunde gegangen waren, auf Frösche wird von Lombroso ebenfalls betont.

In der Klasse der Säugethiere erstrecken sich Lombroso's Maïsinversuche auf Mus decumanus, Mus sylvaticus, Kaninchen, Meerschweinchen, Katzen und Hunde. Die auffallendste Resistenz gegen das Gift zeigen die Wanderratten, welche intern sogar 13,0 per Kilo ohne irgend welche Erscheinung tolerirten. Auch hier zeigte sich eine doppelte oder selbst dreifache Reihe der Erscheinungen; bei einzelnen Torpor, Appetitverlust, später Paralyse der Hinterbeine und einseitige Contracturen, Drehbewegungen, Rückwärtsgehen, noch später complete Paralyse, Anästhesie und beträchtliche Temperaturabnahme; in anderen Fällen (bei 2,8 per Kilo) wirkliche tonische und klonische Krämpfe; endlich, wie Lombroso hervorhebt, nach noch etwas grössere Dosen Somnolenz, Sinken der Temperatur und schliesslich Lähmung. Als Sectionsresultate werden Hyperämie der Leber, der Nieren, der Pia mater und des Rückenmarks, vereinzelt auch der Lungen, in einem Falle Erweichung der Medulla spinalis notirt. Wirklichen Tetanus rief 1,25 neben Lähmung der Hinterbeine, Dyspnoe und Cyanose bei Mus sylvaticus hervor. Bei Meerschweinchen waren im Mittel 2,3 Grm. tödtlich, wonach entweder unmittelbar Narkose und Paralyse oder in anderen Fällen tetanische Convulsionen mit voraufgehenden und nachfolgenden Lähmungserscheinungen eintraten und der Tod nach ¾—12 Stunden erfolgte. Beim Kanin-

chen war 2,4 per Kilo ohne deutlichen toxischen Effect, während 2,2 per Kilo subcutan Tod in 2—3½ Stunden herbeiführten. Am empfindlichsten gegen das Gift erwies sich Felis Catus, indem schon 1—4 Grm. per Kilo subcutan Unbeweglichkeit, Nahrungsverweigerung, Rigidität der Hinterbeine und Stupor, nach einigen Stunden Tremor, Steigerung der Sensibilität, Zunahme der Körpertemperatur und wirklichen Tetanus, welchem wiederum Narkose folgt, erzeugen und den Tod in 10 Stunden herbeiführen können, nach welchem sich ähnliche Hyperämien innerer Organe wie bei Mus decumanus constatiren lassen.

Bei Hunden erwies sich 1,8—2,0 als letal. Dieselben zeigten ½—1 Stunde nach der Injection gesteigerte Unruhe oder wiederholtes Erbrechen, nach 1½—2 Stunden Spreizung und Contracturen der Hinterbeine, Erweiterung der Pupille bei erhaltener Beweglichkeit derselben, Steigerung der Sensibilität und der Reflexbewegung; hierauf unter starker Zunahme der Athem- und Pulszahl, bisweilen auch der Temperatur, tetanische Anfälle, welche mehrere Stunden anhalten und zu einem paralytischen Zustande führen, welcher unter Verlangsamung der Respiration und nach vorgängigen klonischen Convulsionen zum Tode hinüberleitet, der in 11—19 Stunden in der Regel eintritt. Ein Einfluss der äusseren Temperatur auf den Eintritt der Erscheinungen und des Todes konnte bei Warmblütern nicht constatirt werden. Die sehr genau ausgeführten Sectionen der Hunde wiesen Blutüberfüllung des Gehirns und Magen- und Darmkatarrh nach, in einem Falle auch Perforation der Speiseröhre, offenbar in Folge des stattgefundenen heftigen Würgens und Brechens.

Eine ebenso ausgedehnte Versuchsreihe wie mit dem Maïsin stellte Lombroso auch mit dem oben erwähnten Maisöle oder richtiger Oleoresin an. Wie schon oben angeführt wurde, lassen sich hier zwei in ihrer Giftigkeit differente Präparate unterscheiden, je nachdem die Bereitung in den heissen Sommermonaten oder im Herbst stattgefunden hat und diese Producte differiren auch nicht unerheblich in ihren äusseren Eigenschaften, indem das im Juli und August erhaltene Oleoresin, welches aus Mais in einem weit fortgeschrittenen Zersetzungszustande resultirt, sowohl eine weit grössere Bitterkeit als eine dunklere Farbe als einen weit intensiveren Geruch zeigt. Dieses Juliöl, wie es Lombroso nennt, brachte in einer Centurie von Versuchen mit Sommerfröschen in 1—10 Stunden bei subcutaner Einspritzung von 0,75—1,0 Tetanus in 50 pCt. der vergifteten Thiere hervor, welchem in 5 pCt. Paralysen einer oder beider Hinterextremitäten vorausgingen und der in 2½ pCt.

von Paralyse der Hinterbeine begleitet war. Bei 30 pCt. war an Stelle des Tetanus gesteigerte Reflexerregbarkeit, besonders an den hinteren Extremitäten sichtbar und Unvermögen zum Sprunge vorhanden; bei 20 pCt. Narkose ohne tetanische Erscheinungen. Der Tod erfolgte frühestens in einer und spätestens in 11½ Stunden. Bei Experimenten, welche im December bei einer Temperatur von 8° ausgeführt wurden, traten die Erscheinungen und das tödtliche Ende weit später ein. Bei gefensterten Fröschen ergab sich wie beim Pellagrozeïn Verminderung der Herzpulsationen ½—1 Stunde nach der Vergiftung am ausgeprägtesten im Beginn der tetanischen Erscheinungen, dagegen gering oder fehlend bei Ausbleiben des Tetanus. Oertliche Application des Oels auf das Herz brachte eine Verminderung der Herzschlagzahl nicht zu Stande. Auch nach Zerstörung des Gehirns trat der Tetanus ein.

In Bezug auf andere Thiere ergab sich starke Giftigkeit des Oleoresins für Eidechsen, indem schon 0,1 eine solche unmittelbar tödtete. Bei Tritonen blieben 0,15 intern ohne Erfolg; 1,0 und 1,5 des Herbstpräparats bewirkten nur Sopor. Viel Gewicht legt Lombroso auf die Versuche mit Hühnern, da dieselben längere Zeit fortgesetzt wurden. Bei einer Henne, welche verhältnissmässig wenig von dem Oleoresin afficirt wurde, brachte doch die jedesmalige Injection Torpor, Unbeweglichkeit und Diarrhoe im Laufe des ganzen Tages hervor, welche Erscheinungen auch beim Hahne zur Beobachtung kamen, der im Laufe der Versuche an Körpergewicht beträchtlich abnahm und nach fünfmonatlicher Zufuhr Chorea des Kopfes, besonders nach dem Essen zeigte. Dieses letztere Symptom stellte sich bei einem dritten Versuchsthiere schon nach 10 Tagen ein, gleichzeitig mit Motilitätsstörungen, wie häufiges Rückwärtsgehen, langsamer Schritt bei stark gehobenen Beinen, Ekzem am Kamme und an dem Barte, Diarrhoe und Abnahme des Körpergewichts; die Temperatur war nach den Injectionen in der Regel vermehrt, an einzelnen Tagen vermindert. Ein Hühnchen ging durch 1 Grm. Oel in 8 Stunden unter klonischen Krämpfen zu Grunde, ein Sperling durch 2 Grm. intern. Ratten zeigten nach 0,5 Sopor, Paresis, Contracturen der Beine und Sinken der Temperatur; in einem Falle erfolgte der Tod nach zuvoriger Lähmung der Hinterbeine. Eine Dose von 4,9 per Kilo bedingte bei einer Katze Appetitverlust und Lichtscheu, eine weitere Gabe von 6 Grm. per Kilo ausserdem Lähmung, Körpergewichtsverlust und Tod in 2 Stunden. Injection von 5½ Grm. führte bei einem Hunde in 1¾ Stunden tonische und klonische Convulsionen der Extremitäten und Parese herbei; 3 Stunden

später war nur noch gesteigerte Reflexerregbarkeit vorhanden, ausserdem schwache Steigerung der Temperatur und Respiration, Pupillenerweiterung, grosse Unruhe, vollständiger Verlust der Fresslust und Spreizung der hinteren Extremitäten; am folgenden Tage zeigten sich die Vorderbeine etwas rigid, woraus selbstverständlich geringere Munterkeit des Thieres resultirte und das Körpergewicht hatte eine geringere Abnahme erfahren, welche jedoch bald selbst wieder ersetzt wurde.

Lombroso bezeichnet hiernach das Oleoresin als im Ganzen dem Maïsin in seiner Wirkung qualitativ gleich und nur quantitativ differirend und betont besonders die grössere Wirksamkeit bei erhöhter Temperatur und bei Carnivoren. Wie das Oleoresin wirkte auch das aus schimmeligem Maisbrod dargestellte Fett, das hinsichtlich seiner Activität sich durchaus gleich den stärksten Sommerpräparaten stellte. Minder stark und nach relativ längeren Intervallen eintretend erwies sich die Giftigkeit des aus den künstlich fermentirten Maisembryonen dargestellten Fettes.

Auch über das wässrige Extract liegen Versuche Lombroso's vor, welche die Giftigkeit desselben erweisen. Nach denselben ist jedoch nicht nur die antiputride Action dieses Präparats geringer als die des Maïsins, sondern auch die Toxicität im Allgemeinen. So starben z. B. Blutegel nach Injection von 0,3 erst nach 24 Stunden, andere tolerirten den Aufenthalt in 1 procentigen Solutionen. Heuschrecken und Wespen starben unmittelbar nach 0,05; 1 Mgrm. hatte auf Wespen keinen Effect. Bei Fröschen entstand auf 0,7—0,75 Verfärbung der Haut, Parese der Hinterbeine, häufig einseitig, fibrilläre Contractionen und Tod in 3/4 Stunden; 0,3 brachte dieselben Symptome später hervor, so dass die fibrillären Zuckungen erst nach 3 Stunden eintraten und der Tod erst nach 6 Stunden erfolgte. Auch hier zeigte sich wieder der Einfluss der Temperatur des umgebenden Mediums; in lauwarmem Wasser wirkten Dosen von 0,1 und 0,05 auf Frösche tödtlich, welche von letzteren in kühlem Wasser nicht afficirt wurden. Die Herzaction zeigte sich bei diesen Versuchen schon in einer Viertelstunde verlangsamt.

Von anderen Thieren starben Salamander nach Subcutaninjection von 0,2 unter Parese und krampfhaften Schwanzbewegungen in 1/4—1/2 Stunde, während interne Einführung keine Erscheinungen hervorrief. Kleine Eidechsen erlagen schon nach 0,05, Fische nach 0,7—1,0 bei subcutaner Injection, während sie in mit 1 pct. Extract versetztem Wasser ohne Schaden verweilten. Ratten starben nach Dosen von 13,0 per Kilo in 5 Stunden nach vorhergehender leichter

Betäubung, Lähmung der Extremitäten, später allgemeiner Paralyse und bedeutender Abnahme der Temperatur. Bei Dosen von 10,0 per Kilo erfolgte der Tod erst nach 5 Tagen; am ersten Tage bestand Narkose und Halblähmung der hinteren Extremitäten, am zweiten starke Temperaturabnahme, Abnahme der Sensibilität und rechtseitige Lähmung. Die Fortbewegung geschah langsam und im Cirkel, bei einem Versuchsthiere war am vierten Tage vollständige Lähmung der Extremitäten vorhanden. Bei der Section fand sich Hyperämie der Pia mater und der Leber; vereinzelt Ekchymosirung in den Lungen, constant Gangrän an den Applicationsstellen.

Bei Katzen trat auf 5,0 per Kilo Erbrechen, Narkose und Gewichtsverlust ein, auf weitere Dosen von 8,0 per Kilo tonische und klonische Convulsionen und Tod in ½ Stunde. Hyperämie an der Basis cranii und in der Leber, sowie Ekchymosen in den Lungen fehlten auch hier nicht unter den Sectionsbefunden.

Fast identisch waren die bei Hunden beobachteten Erscheinungen. Per os wirkte das Extract fast gar nicht und selbst bei Erhöhung der Dosen auf 8,0 per Kilo zeigte sich höchstens Narkose und Tremor. Bei subcutaner Injection fehlte Abscessbildung in loco niemals. Gaben von 3,0 per Kilo bedingten Narkose, Sitophobie und Lichtscheu, 5,0 den Tod in 14 Stunden. Bei letzterer Dosis waren die hauptsächlichsten Symptome Paralyse, besonders rechtsseitig, Tremor, Pupillenerweiterung, Nahrungsverweigerung, Speichelfluss, Erbrechen, Narkose und endlich Insensibilität kurz vor dem Tode, deren Auftreten mehrmals nach klonischen Convulsionen stattfand; bei den meisten Versuchsthieren waren die Vorderbeine steif, bei einem bestand lebhafter Durst, bei einem anderen Drehen um sich selbst, Geheul und vermehrte Beisslust, bei einem anderen Taubheit vor vollständigem Verlust des Bewusstseins, bei zweien Erection. Alle mit grossen Dosen vergifteten Hunde hielten die Hinterschenkel gespreizt, frassen nicht und zeigten stark gesunkene Eigenwärme. Die Section wies in mehreren Fällen Extravasate an der Basis des Gehirns, Injection des Marks, in einem Falle besonders der grauen Substanz, ausserdem Hyperämie der Leber und des Magens nach. Bei einem Versuchsthiere bestand allgemeine Anämie.

Wir haben im Vorstehenden einen allgemeinen Abriss der toxikologischen Versuche Lombroso's mit den Producten des künstlich fermentirten Mais gegeben, nicht allein, weil höchst wahrscheinlich die Originalarbeit der Mehrzahl der Leser dieser Blätter unzugänglich ist (auch Zuelzer machte seine Angaben über Brugnatelli's Fäulnissalkaloid nach einem Referat des medicinischen Centralblatts),

sondern auch um einerseits zu zeigen, wie ausgedehnt die Studien des italienischen Gelehrten gewesen sind und wie deren Resultate eine weitere wissenschaftliche Beschäftigung mit diesen Stoffen rechtfertigen, andererseits um die Resultate unserer eigenen Untersuchungen leichter mit denjenigen Lombroso's zu confrontiren und sowohl die Uebereinstimmungen als die etwaigen Differenzen anschaulicher zu machen.

Einer der Hauptgründe, welcher uns zu einer genaueren Beschäftigung mit den Producten des künstlich fermentirten Mais veranlasste, sind gewisse Angaben Lombroso's über die Eigenthümlichkeiten des durch dieselben hervorgebrachten Krampfes. Wiederholt findet sich freilich derselbe als Tetanus charakterisirt, während es an anderen Stellen heisst, dass tonische und klonische Krämpfe vorhanden gewesen seien. Bei einzelnen Versuchen und zwar nicht allein an Säugethieren, sondern selbst bei Grillen und Heuschrecken wird daneben eigenthümlicher Drehbewegungen gedacht, an einer Stelle Manège-Bewegungen ziemlich deutlich geschildert. Da wir nun wissen, dass diese eigenthümlichen Bewegungen einerseits und der Wechsel von tonischen und klonischen Krämpfen andererseits ganz besonders bei den auf Krampfcentren im Hirn wirkenden Giften sich finden, so lag die Vermuthung nahe, dass es sich hier vielleicht nicht sowohl um ein nach Art des Strychnins wirkendes Venenum tetanicum als um ein Hirnkrampfgift nach Art des Pikrotoxins und Codeïns handle. Für eine solche Vermuthung gibt noch ein anderer Umstand eine gewisse Stütze, die stete Begleitung der Krämpfe von narkotischen Symptomen. Ich finde kaum einen Versuch, in welchem eine exquisite oder richtiger reine Strychninwirkung sich manifestirte. Ueberall haben wir neben dem Tetanus einen Zustand von Torpor oder selbst Sopor neben den Krämpfen. Wiederholt wird betont, dass Narkose dem Ausbruche der Convulsionen voraufging, nach deren Beendigung sich wiederum ein Zustand von Betäubung oder von Parese einstellte. Es ist bekannt genug, dass gerade die Gruppe des Pikrotoxins einen ähnlichen Symptomencomplex bedingt und dass der Wechsel von Narkose und tonisch-klonischem Krampf für diese Art der Krampfgifte geradezu charakteristisch ist, ja dass einzelne der letzteren wegen ihrer nebensächlichen Einwirkung auf das Grosshirn der Gruppe der narkotischen Substanzen beigezählt und, wie namentlich das Codeïn, als hypnotische Medicamente benutzt worden sind. Man ist somit versucht zu glauben, dass das bunte Bild, welches die Vergiftung mit den betreffenden Maisproducten uns zeigt, durch einen und

denselben Stoff hervorgerufen wird, obschon sich allerdings nicht verkennen lässt, dass sich auch durch die Annahme einer Combination von zwei Giften, einem wirklich tetanisirenden und einem auf die Thätigkeit des Gehirns gerichteteten, das eigenthümliche Bild der Maïsinvergiftung erklären lässt. Offenbar ist Lombroso der letzteren Ansicht, wie schon der Titel seiner Arbeit Iveleni del mais andeutet, und wie er selbst es bei der Besprechung des Brugnatelli'schen Maisalkaloids ausdrücklich ausspricht. Man muss bei dieser Hypothese dann freilich annehmen, dass die von Brugnatelli aus dem Oele isolirte alkaloidische Substanz bei ihrer Entfernung zugleich auch die narkotische mit sich genommen habe, denn das vom Alkaloid befreite Oel zeigte keine Giftigkeit. Aber in der That ist in den ersten Mittheilungen von Lombroso über die Entdeckung Brugnatelli's geradezu angegeben, dass das vermeintliche Alkaloid bei Fröschen und Säugethieren keineswegs einen Tetanus bedingt, sondern dass vor dem tetanischen Krampfe stets Parese und Narkose ausgesprochen war, und gerade auf diese Beiwirkung hat Lombroso seine Hypothese des Vorhandenseins eines zweiten Alkaloids gestützt, welche kaum hierin eine zuverlässige Stütze finden dürfte, da ja eine Combination von Narkose und Tetanus die charakteristische Gruppe einer ganzen Reihe reiner Gifte ist. Brugnatelli's Alkaloid war, wie Lombroso angibt, keineswegs frei von Verunreinigungen. Wäre dasselbe in Wirklichkeit ein reiner Körper, so würde es näher liegen, zu vermuthen, dass derselbe zu den Hirnkrampfgiften gehöre, als dass er nach Art des Strychnins wirke und wenn sich die Sache in dieser Weise verhielte, so wäre auch die Angabe von Berthelot, dass es sich um kein den Strychninbasen verwandtes Alkaloid und vielleicht überhaupt um kein eigentliches Alkaloid handele, sehr glaublich, da ja nur wenige Hirnkrampfgifte Pflanzenbasen sind.

Es stehen indessen zwei Gründe a priori der Supposition eines einzigen zur Gruppe des Pikrotoxins gehörenden Giftes im putriden Mais entgegen. Zunächst eine Angabe von Pellogio, wonach das von ihm isolirte Alkaloid des faulen Mais sich von dem Alkaloide Brugnatelli's nicht allein durch die von ihm angegebenen chemischen Reactionen, sondern auch in der Wirkung unterscheidet, indem danach nicht Tetanus, sondern Narkose und Paralyse auftreten.[2]) In zweiter Linie drängt zu der Annahme zweier Gifte eine

1) Rivista clinica di Bologna. 1875. No. 12. p. 368.

2) Pellogio, Materia reagente quale alcaloide trovata nell' estratto di mais guasto. Milano 1876. (Rivista clinica di Bologna 1877. 4. p. 112.)

physiologische Studie Tizzoni's, des einzigen italienischen Arztes, welcher eingehender die Wirkungsweise des Maisöls und der Tinctur zu erforschen suchte und zu dem Resultate gelangte, dass in der That ein nach Art des Strychnins wirkendes tetanisirendes Gift im Maisöl und in der Maistinctur vorhanden sei.

Wie bereits oben erwähnt wurde, war es eine unserer Hauptbestrebungen, uns durch Autopsie zu überzeugen, ob die Maispräparate durch ein Hirnkrampfgift oder durch zwei Gifte, deren eins tetanisirend, das andere narkotisch wirkt, das eigenthümliche von Lombroso beschriebene Vergiftungsbild erzeugen. In zweiter Linie forderte die Wirkung der Maisproducte auf das Herz zu genaueren Versuchen auf, insofern die von Lombroso behauptete Wirkung verschiedener Präparate auf das Herz von Tizzoni in Abrede gestellt wird.

Zu unseren toxikologischen Versuchen diente zunächst ein schon im Frühling 1877 von Herrn Carlo Erba in Mailand uns zur Verfügung gestelltes Maïsin und ein im December 1877 aus derselben Quelle bezogenes Oleoresin. Ersteres stellte eine braune extractförmige Masse dar, in welcher sich Körner abgeschieden hatten, welche beim Versuche das Maïsin in Wasser aufzulösen, nicht mit in Lösung gingen, auch von Alkohol nicht aufgelöst wurden. Da es uns darauf ankam, Lösungen zu benutzen, welche kein die Symptomenreihe der Vergiftung möglicherweise beeinträchtigendes actives Vehikel enthielten, wurde für das Maïsin eine filtrirte Lösung in destillirtem Wasser verwendet, welche durch Mischung von einem Theil des fraglichen Präparats mit zwei Theilen Aqua destillata hergestellt werden konnte. Das in Wasser unlösliche Oleoresin bildete eine braune dickliche Flüssigkeit, welche ohne Mühe durch die Canüle der Injectionsspritze ging und daher ohne Verdünnung in Anwendung gezogen werden konnte. Beide Präparate besassen einen eigenthümlichen widrigen, an faulen Käse erinnernden Geruch.

Die Versuche mit diesen beiden Präparaten wurden im März und April 1878 angestellt. Als Versuchsthiere dienten dabei Frösche (Rana temporaria), Wassersalamander (Triton palustris) und Kaninchen. Die Methode der Einführung war stets die subcutane Injection. Vor interner Application bewahrte uns die Rücksicht auf das Resultat Lombroso's, dass selbst grössere Mengen des stärksten

1) Esperienze clinice e fisiologiche coll' olio e tintura di mais guasto. Riv. clin. di Bol. 1876. 8. p. 234.

Maïsins bei Säugethieren keinerlei Vergiftungserscheinungen bedingten, und die Nothwendigkeit, mit unserem Material sparsam umzugehn. Injection in die Jugularis verbot die Rücksicht auf die saure Beschaffenheit der Präparate, denn wenn es auch durch Oré[1]) und P. Guttmann[2]) nachgewiesen ist, dass verhältnissmässig grosse Mengen organischer und unorganischer Säuren direct in die Blutbahn und selbst durch die Jugularis in das Herz eingeführt werden können, ohne deleter zu wirken, so können doch die danach stets eintretenden dyspnoetischen Erscheinungen das Krankheitsbild alteriren. Das Auftreten vorübergehender Herzparalyse würde bei der von uns benutzten Lösung des Maïsins unausbleiblich gewesen sein, da dieselbe eine entschiedene örtlich irritirende Action besass, wie sich dies theils aus den Schmerzensäusserungen der Kaninchen nach Ausführung der Subcutaninjection, theils aus den entzündlichen und in einzelnen Fällen gangränösen Erscheinungen an der Applicationsstelle zeigte. Die erethistische Action der benutzten Lösung wirkte gewiss der Resorption und somit der entfernten Wirkung entgegen, aber bei der grossen Dosis Maïsin, welche zur Herbeiführung letalen Endes nothwendig ist und welche per Kilo mehrere Gramm beträgt, konnten wir diluirtere Lösungen nicht benutzen, weil wir sonst bei unseren Versuchsthieren kaum Platz gefunden hätten, um eine letale Dosis unter die Haut zu bringen. Nun gehörte aber noch dazu das zu unserer Disposition gestellte Maïsin Erba's zu den schwächeren Herbstpräparaten, wie wir dies aus einem Schreiben des Herrn Prof. Lombroso wussten und gab uns in Bezug auf Kaninchen nur zweifelhafte Resultate über den Grad seiner Giftigkeit.

Wir haben mit dem Maïsin einem jungen Kaninchen von nur 300 Grm. Schwere zuerst am 20. März 2,0 Maïsin subcutan applicirt, wonach das Thier sehr ruhig wurde, jedoch am folgenden Tage wieder vollständig munter war. Es erhielt dann nochmals 1,0 Maïsin eingespritzt, dieselben Erscheinungen und ausserdem verschmähte das Versuchsthier die Nahrung. Eine weitere Dosis von 1,0 Maïsin am dritten Tage bedingte wiederum einen gewissen Grad von Narkose, jedoch nicht den Tod. Ebenso blieb 2,0 Maïsin am 26. ohne sichtlichen Effect, womit dieser Versuch wegen Mangel an Material beschlossen werden musste.

Nach Lombroso beträgt die Dosis des in den Sommermonaten dargestellten Maïsins bei subcutaner Einführung 2,2 per Kilo. Nimmt

---

1) Compte rend. de l'Acad. des sc. Nov. 1875. LXXXI. p. 833.
2) Virchow's Archiv 1877. LXIX. H. 3 u. 4. S. 534.

man dies als Richtschnur für die Dosirung unseres Präparats, so würde für unser kleines Versuchsthier die tödtliche Menge sich auf 0,7 — 0,8 stellen. Statt dessen erhielt es zweimal die dreifache Menge und zweimal die 1½ fache Menge, ohne dass Exitus letalis eintrat. Zwar ist das betreffende Thier 3 Tage nach der letzten Einspritzung von 2,0 gestorben, aber der Tod des Versuchsthieres war nach unserer Ueberzeugung nicht die Folge des eingebrachten Giftes, sondern einer von diätetischen oder atmosphärischen Einflüssen abhängigen Diarrhoe, wie sie ja oft dem Leben der Kaninchen ein Ziel zu setzen pflegt.

In einem zweiten Versuche am Kaninchen ist das Resultat in gleicher Weise dubiös. Das genau ein Kilo wiegende Thier bekam zuerst 3,0 Maïsin subcutan, ohne dass etwas anderes wie ein etwas schläfriger Zustand und Verlangsamung des Pulses und der Athmung resultirte. Dasselbe Thier erhielt 2 Tage später, als durchaus keine Veränderungen mehr an demselben zu beobachten waren, eine weitere Dosis von 3,0, ohne dass sich auch hier schwerere Vergiftungserscheinungen geltend machten. Das Thier wurde am folgenden Tage todt gefunden und liess sich die Todesursache nicht mit Bestimmtheit feststellen. Das Maïsin als solche anzusehen scheint um so mehr zweifelhaft, als die ohnehin geringen Betäubungserscheinungen inzwischen wieder vollständig verschwunden waren. Allerdings kommt ja plötzlicher Tod längere Zeit nach Intoxication mit andern narkotischen Stoffen, z. B. nach Morphin vor, ohne dass die Section Aufschluss gibt, häufiger noch nach Stoffen, welche auf das Herz wirken, wie Chloroform, aber bei solchen Fällen wird man stets wohlthun ein „non liquet“ auszusprechen. In unserem Falle glauben wir uns um so mehr damit begnügen zu müssen, als die durch das Maïsin hervorgerufene Betäubung bei beiden Kaninchen nur eine sehr leichte war. Die Sensibilität war kaum herabgesetzt, die Pupille normal, dagegen erschienen Athemzahl und Herzschlagzahl in den auf die Einspritzung folgenden Stunden allerdings herabgesetzt; von der Vergiftung 2 h. 30 m. R. 112, P. 320; 2 h. 54 m. R. 80, P. 320; 3 h. 30 m. R. 80, P. 180.

Ein sicheres Resultat hatten diese Kaninchenversuche, freilich ein negatives, auf alle Fälle gehabt: das von uns benutzte Maïsin wirkte nicht tetanisirend auf Kaninchen und konnte wegen der erforderlichen hohen Dosen bei Säugethieren, welche sich zur Beobachtung qualificiren, nicht als geeignetes Vergiftungsmaterial benutzt werden. Die geringeren Dosen, welche bei Kaltblütern erforderlich waren, ermöglichten ein vertiefteres Studium bei diesen und insbe-

sondere bei Rana esculenta. In Bezug auf unsere Beobachtungen am Triton bemerken wir, dass ein solcher nach 0,15 Maïsin in 40 Minuten zu Grunde ging, wobei das Thier sich zuerst halbkreisförmig zusammenzog, dann in einen Zustand von Lähmung und starker Herabsetzung der Sensibilität verfiel, in welchem vereinzelte Zuckungen der Extremitäten beobachtet wurden; allgemeiner Krampf und Steigerung der Reflexerregbarkeit kam nicht vor.

Bei unseren zahlreichen Versuchen an Rana temporaria erwies sich das Maïsin schon zu 0,3 als tödtliches Gift. Der Tod erfolgte in 1—2½ Stunden, selten später und zwar um so rascher, je grösser die applicirte Giftmenge war, von welcher übrigens nach Beendigung des Versuches stets noch grössere oder geringere Residuen unter der Haut des Rückens wahrgenommen wurden. Die letale Dosis war also in Wirklichkeit noch kleiner als die von uns benutzte Quantität. Mit der Steigerung der Dosis war nicht allein der Verlauf der Vergiftung bis zum Aufhören der Athmung und der Reflexbewegungen ein rapiderer, sondern es fand auch der Eintritt der Erscheinungen dabei früher statt.

Wir wollen hier auch eine Beobachtung von Lombroso bestätigen, wonach die Temperatur des umgebenden Mediums auf die Zeit des Eintritts und Verlaufs einen entschiedenen Einfluss ausübt. Die Mehrzahl unserer Versuche, welche das angegebene Resultat lieferten, wurden in einem geheizten Zimmer bei einer Temperatur von + 14 bis + 15° ausgeführt. Als wir dagegen einen mit Maïsin vergifteten Frosch in einem kühlen Raume (+ 3°—4° R.) aufbewahrten, war die Intoxication in 4½ Stunden noch nicht so weit vorgeschritten, wie sie es sonst in 36—40 Minuten gewesen wäre. In der Wärme entwickelten sich dann die Symptome mit grosser Rapidität. Diese Einwirkung der Temperatur des umgebenden Mediums zeigte sich, wie wir hier gleich vorgreifend bemerken wollen, in noch auffallenderer Weise bei Anwendung des Oleoresins. Wir haben uns in diesem Falle direct davon überzeugt, dass unter der Rückenhaut weit grössere Reste der injicirten Gifte vorhanden waren und hegen danach keinen Zweifel darüber, dass die Verzögerung der Resorption die Ursache des Phänomens ist. Es könnte sich dabei um eine Steigerung der Diffusionsgeschwindigkeit durch die Wärme handeln, doch ist beim Oleoresin ein directer Einfluss kalter Temperatur auf die physikalischen Eigenschaften desselben unverkennbar. Das Oleoresin wird in der Kälte entschieden dicklicher und diffundirt in diesem Zustande gewiss nicht so rasch. In dem fraglichen Versuche war noch fast die ganze Injectionsmenge (1,0)

unter der Rückenhaut, welche dadurch trommelförmig emporgetrieben war. Auch hier stellten sich in der Wärme die Vergiftungserscheinungen nach einiger Zeit unter deutlicher Verringerung der Injectionsflüssigkeit ein. Es erklärt sich in dieser Weise ausserordentlich ungezwungen das von Lombroso betonte differente Verhalten der Warm- und Kaltblüter gegenüber der Temperatur des umgebenden Mediums. Die höhere Eigenwärme der Säugethiere und Vögel verhindert das Eindicken der Flüssigkeit, mögen sich die Thiere in der Kälte oder in der Wärme aufhalten.

Was die Vergiftungserscheinungen bei den mit Maïsin vergifteten Fröschen betrifft, so rief unser Präparat vorwaltend paralytische Symptome hervor, aber das Vergiftungsbild leitete sich mit einem eigenthümlichen Krampfanfalle ein, welcher fast unmittelbar nach der Einspritzung auftrat. Der Frosch macht dann einen oder mehrere gewaltige Sprünge und bleibt hierauf, wie auf die Stelle gebannt, unbeweglich an einem Flecke sitzen. In dieser Position verharrt er minutenlang. Reizt man ihn in derselben mechanisch oder mittelst Betupfens mit Essigsäure oder Carbolsäure, so macht er weder Fluchtversuche noch Reflexbewegungen, noch sucht er endlich die applicirte Säure abzuwischen, wie dies normale oder decapitirte Frösche thun. Untersucht man die Musculatur, so findet man bestimmte Muskeln in erhöhter Spannung, oder wie wir uns auch ausdrücken können, im Zustande tonischen Krampfes. Es sind dies aber nicht die Extensoren wie beim Strychnismus, sondern vorwaltend die Flexoren. Es ist jene eigenthümliche Stellung der Extremitäten vorhanden, wie sie dieselbe zuerst C. Ph. Falck und Eduard Wachenfeld[1]) als die Wirkung des Nicotins auf Frösche charakterisirt haben.

Hierin unterscheiden sich die mit unserem Präparate von Maïsin erhaltenen Resultate wesentlich von denen des italienischen Forschers, dass wir einen Streckkrampf, wie ihn die eigentlichen Venena tetanica produciren, niemals beobachtet haben, wie wir auch mit diesem Maïsin eine Steigerung der Reflexerregbarkeit bei keinem Versuchsthiere wahrgenommen haben. Allerdings treten im späteren Laufe der Vergiftung noch Muskelbewegungen auf, die man als dem Willen entzogene und krampfhafte vielleicht deuten kann, aber auch diese haben mit den Strychninkrämpfen nichts gemeinsam. In dem von uns geschilderten Krampfparoxysmus erscheinen die vorderen Extremitäten eng an die Seite des Bauches angedrückt, während die

1) De nicotini effectu in organismum animalem. Marburg 1848.

Hinterbeine gegen den Rücken gezogen sind, wobei gleichzeitig die Unterschenkel in vollkommener Flexion sich befinden und die Schwimmhäute flach ausgespannt erscheinen. Zogen wir die Hinterschenkel vom Rumpfe gewaltsam ab, so nahmen dieselben alsbald wieder die eigenthümliche Krampfstellung ein. Während dieses Krampfes machen, wie bemerkt, mechanische und chemische Insulte keinen Eindruck auf das Thier, wobei es gleichgiltig ist, ob die angewandten Reize die Hinter- oder die Vorderbeine oder den Rumpf oder den Kopf oder selbst den Bulbus treffen. Nach einigen Minuten löst sich dieser Krampf und es tritt dann ein Zustand des Versuchsthieres ein, in welchem dasselbe sich relativ normal verhält und auch in gewöhnlicher Weise auf mechanische und chemische Reize reagirt. Es kann dann geschehen, dass die geschilderte Scene sich noch einmal oder selbst mehrmals wiederholt; indem der Frosch in Folge einer Reizung oder auch spontan einen weiten Satz macht und in der beschriebenen Position niederfällt, wobei wir in einem Falle wenigstens sehr deutlich ein mehrfaches Ueberschlagen des Thieres beobachteten.

In einzelnen Fällen ist dieser Krampf nicht so ausgeprägt, wie in anderen. Eine bestimmte Beziehung zur Dosis etwa in der Weise, dass sich bei kleineren Dosen die eigenthümlichen spasmodischen Phänomene nicht gezeigt hätten oder umgekehrt, dass dieselben bei grösseren Gaben unter dem hervorgehobenen paralysirenden Effecte des Maïsins nicht zur Erscheinung gekommen seien, wurde nicht ermittelt, dagegen ist die Dauer des Krampfstadiums allerdings einigermassen von der Menge des eingeführten Gifts abhängig, und ebenso die Zeit des Eintritts der Paralyse. Man bemerkt nach grossen Dosen schon in 5—10 Minuten, nach kleineren in 25—30 Minuten oder auch später, dass die Bewegungen matter und träger werden und die Versuchsthiere nur auf Reize mit Bewegungen antworten. An die Stelle der Sprünge treten manchmal ziemlich früh kriechende Motionen, welche indess nur selten ausgeführt werden, ohne dass ein äusserer Reiz eine Veranlassung dazu gibt. In dieser Zeit beobachtet man auch deutlich eine Abnahme der Respirationsbewegungen, welche im Anfange der Vergiftung zwar auch manchmal schon, jedoch nicht in ganz constanter Weise Veränderungen darbietet. Bei der Intermittenz der Froschrespirationen fällt die Beurtheilung dieser Verhältnisse manchmal schwer, so lange nicht exquisite Veränderungen eintreten. Selten kommt im Krampfstadium ein minutenlanges Cessiren der Respiration vor, bisweilen ist eine Acceleration unverkennbar, welche später einer allmählichen Verminderung Platz

macht. Häufig entzieht sich der Frosch übrigens der Zählung der Respiration durch einen kühnen Sprung in den frühesten Perioden.

Es kommt nun das Stadium, wo das Versuchsthier, wenn es im Wasser gehalten wird, eine verticale Stellung einnimmt, oder wo dasselbe auf dem Tische in jeder Position verharrt, in welche man es bringt. Anfangs macht es, auf den Rücken gelegt, noch Versuche sich herumzudrehen, später Bewegungen, welche solche Versuche andeuten, ohne dass sie zu diesem Ziele zu führen geeignet sind. Man sieht, nachdem das Thier die Rückenlage tolerirt, unregelmässige Bewegungen der Muskeln in verschiedenen Körpertheilen auftreten. Bald sind es fibrilläre Zuckungen in einzelnen Muskeln, sowohl des Rumpfes und des Abdomens als der Extremitäten, bald sind es Bewegungen ganzer Extremitäten und mitunter kommt es vor, dass diese Bewegungen sich mehr an einer Körperhälfte manifestiren, welches letztere Factum wahrscheinlich auch Lombroso andeutet, wenn er von einer halbseitigen Lähmung der mit Maïsin vergifteten Frösche spricht. Sehen wir von den fibrillären Zuckungen ab, so muss es zweifelhaft bleiben, ob diese Muskelbewegungen ganzer Extremitäten als spasmodische anzusehen sind oder ob sie Reactionsbewegungen gegen die unbequeme Lage darstellen, die allerdings unzureichend und geradezu unzweckmässig erscheinen. Sicher können wir nur angeben, dass dieselben nicht hervorgerufen werden durch Berührungen oder mechanische oder chemische Insulte der Körperoberfläche. Eine Steigerung der Reflexerregbarkeit haben wir in diesem paralytischen Stadium niemals beobachtet, auch findet, sobald die Toleranz für Rückenlage eingetreten ist, niemals mehr ein Wechsel zwischen Tetanus und Paralyse statt, und abgesehen von den erwähnten Zuckungen und Gliedbewegungen, welche allmählich an Intensität einbüssen, zeigt sich von krampfhaften Erscheinungen nichts, vielmehr verharrt das Thier unbeweglich unter sehr verlangsamter, später oft mehrere Minuten aussetzender Athmung bis zum völligen Erlöschen der Functionen der Nervencentra. In diesem Fehlen des Wechsels von Krampf und Paralyse finden wir einen exquisiten Unterschied der Wirkung des von uns benutzten Maïsins gegenüber der von Lombroso, zugleich aber auch eine Differenz gegenüber dem Pikrotoxin und den nach Art dieses Gifts wirkenden Stoffen, nach deren Anwendung man ja mitunter, nachdem die Versuchsthiere eine geraume Zeit vollkommen paralytisch dagelegen haben, plötzlich die Krämpfe sich erneuern sieht. Ein weiterer Unterschied von den Giften der letzten Kategorie ist das Fehlen der trommelartigen Auftreibung des Abdomens und des eigen-

thümlichen Fortschiebens auf dem kugelförmigen Unterleibe, so wie jener eigenthümlichen Schreikrämpfe, welche das Bild der Pikrotoxinvergiftung so interessant und so geräuschvoll machen.

Im Verlaufe unserer Maïsinversuche macht sich nach eingetretener Lähmung, wie schon oben bemerkt, ein allmähliches Schwinden der Reflexe und der Respiration geltend. Welche von diesen Functionen zuerst aufhört, ist verschieden. In der Regel ist es die Reflexaction, doch sind zur Zeit des Erlöschens derselben die Athemzüge stets ungemein vereinzelt. Die Reflexe schwinden durchgängig in der Richtung von hinten nach vorn; am längsten resultirt die Auslösung schwacher Reflexe der Kehl- und Athemmuskeln von der Cornea aus.

Oeffnet man nach dem Verschwinden der Reflexe und der Athmung den Thorax, so findet man, dass das Herz noch langsam, aber regelmässig fortpulsirt. Die Bewegung kann sich noch mehrere Stunden, bisweilen selbst 24 Stunden und darüber erhalten und das Herz ist stets das ultimum moriens.

Wir befinden uns hiernach im Einklang mit Tizzoni, welcher im Gegensatze zu Lombroso eine directe Einwirkung der Maispräparate auf das Herz leugnet. Der definitive Stillstand des Herzens, welcher immer ein diastolischer ist, erfolgt stets erst nach dem Absterben der übrigen Körpertheile und es kann vorkommen, dass wenn man das Herz durch einen aufgelegten nassen Schwamm feucht erhält, ohne auf die Verhütung der Eintrocknung der übrigen Theile Rücksicht zu verwenden, man noch am folgenden Tage innerhalb der eingetrockneten Partien rhythmische Herzcontractionen oder doch vereinzelte Vorhofssystolen beobachtet. Mit der Gruppe der Herzgifte, sei es solcher, welche wie das Digitalin systolischen Herzstillstand erzeugen, noch solcher, welche wie Muscarin und Pilocarpin frühzeitig diastolischen Herzstillstand bewirken, hat unser Maïsin nichts zu thun. Nichts destoweniger aber müssen wir Lombroso beistimmen, wenn er dem Maïsin und den Maispräparaten überhaupt einen retardirenden Einfluss auf die Herzthätigkeit zuschreibt. Hierauf deutet schon das vorhin erwähnte Factum hin, dass nach dem Schwinden der Reflexe und der Athmung bei Maïsinvergiftung das Herz bei Eröffnung des Thorax immer in sehr verlangsamtem Tempo schlagend angetroffen wird. Wir haben uns indess auch an gefensterten Fröschen direct davon überzeugt, dass der Einspritzung von Maïsin ziemlich rasch Retardation verbunden mit einer Schwächung der Energie des Herzschlages folgt. Zur Veranschaulichung dieses Verhältnisses genügt die Mittheilung der folgenden beiden Versuchsprotokolle.

Versuch 1. Frosch gefenstert mit 60 Pulsationen in der Minute, erhält um 2 h. 50 m. 0,3 Maïsin subcutan am Rücken eingespritzt. 3 h. P. 60; 3 h. 40 m. P. 46; 3 h. 55 m. P. 16; 4 h. 14 m. P. 14; 4 h. 30 m. P. 16; 5 h. 5 m. P. 8; 5 h. 30 m. P. 12; 5 h. 50 m. P. 12. Herzthätigkeit am folgenden Morgen erloschen.

Versuch 2. Frosch gefenstert, mit 48 P. in der Minute. 2 h. 55 m. 0,3 Maïsin subcutan. 3 h. 5 m. P. 44; 3 h. 15 m. P. 44; 3 h. 25 m. P. 40; 3 h. 35 m. P. 40; 3 h. 48 m. P. 40; 3 h. 55 m. P. 40; 4 h. 15 m. P. 32; 4 h. 30 m. P. 24; 4 h. 40 m. P. 20; 5 h. 50 m. P. 20. Am folgenden Morgen ist um 8 Uhr die Herzthätigkeit noch im Gange. Nachmittags 3 h. werden noch vereinzelte Contractionen beobachtet. Bei einem gleichzeitig mit einer grossen Dosis Curare vergifteten Frosche war die Herzthätigkeit am folgenden Tage um 8 Uhr Morgens entschieden schwächer als bei dem Maïsinfrosche und Nachmittags 3 Uhr vollkommen erloschen.

Ausdrücklich bemerken wir, dass es uns nicht gelungen ist, eine Beschleunigung der Herzaction kurz nach der Einspritzung des Gifts zu constatiren.

Es scheint zweckmässig zu sein, an dieser Stelle die Resultate einzuschalten, welche wir bei unseren Versuchen mit dem Oleoresina Maïdis putridae bei Fröschen erhielten. Die tödtliche Dosis des Oleoresins ist für Frösche eine weit grössere als die unseres Maïsins. Zur Herbeiführung tödtlichen Ausgangs bedurften wir der dreifachen Menge = 1,0 Oleoresin. Hierbei muss indess bemerkt werden, dass das in unverdünntem Zustande subcutan applicirte Gift weit schwieriger resorbirt wird als das in Wasser gelöste Maïsin, so dass wir gerade hier nach dem Tode starke Residuen der Injectionsflüssigkeit vorfanden. Auf dieser schwierigen Resorption beruht auch der spätere Eintritt der Vergiftungserscheinungen, welche manchmal erst nach einer Stunde und selbst noch später beobachtet werden. Besonders bemerkenswerth ist es, dass bei der Vergiftung mit Oleoresin der bei den Maïsinversuchen beobachtete eigenthümliche Krampf der Flexoren sich nicht einstellt, gleichviel ob man kleine oder grosse Mengen einspritzt. Die Vergiftung beginnt mit Schwächer- und Trägerwerden der Bewegungen; es schwindet dann der Reihe nach die willkürliche Bewegung, die Reflexaction und die Athmung. Auch hier scheint die Sensibilität oder die Perception mechanischer und chemischer Reize frühzeitig eine Abnahme zu erfahren; eine Steigerung der Reflexerregbarkeit dagegen ist weder vor dem Cessiren der willkürlichen Bewegungen noch in derjenigen Periode der Vergiftung zu constatiren, in welcher das Thier die Fähigkeit eingebüsst hat, seine normale Stellung beizubehalten und die Rückenlage tolerirt. In diesem Stadium der Intoxication haben wir dann gerade

wie beim Maïsin fibrilläre Muskelzuckungen sowohl als Bewegungen einzelner Extremitäten, welche allmählich schwächer und minder zahlreich werden und schliesslich vor dem Cessiren der Reflexaction und der Respiration ganz aufhören. Nachdem im Verlaufe einiger Stunden alle äusseren Lebenszeichen geschwunden sind, zeigt die Eröffnung des Thorax das Herz noch in Thätigkeit und schlägt letzteres gerade wie beim Maïsin unter steter Zunahme der Verlangsamung und Abnahme der Energie der Pulsationen noch mehrere Stunden weiter. Die beiden folgenden Versuche lehren, 'dass auch die mit dem Oleoresin vergifteten Frösche sich hinsichtlich der Verlangsamung des Herzschlags während der noch fortbestehenden Functionen des Gehirns und Rückenmarks gerade so wie die mit Maïsin vergifteten verhalten.

Versuch 3. Frosch gefenstert, Puls 48 in der Minute. 2 h. 55 m. Subcutaninjection von 1,0 Oleoresin. 3 h. 5 m. P. 44; 3 h 15 m. P. 44; 3 h 25 m. P. 44; 3 h. 38 m. P. 44; 3 h. 55 m. P. 40; 4 h. 10 m. P. 40; 4 h. 25 m. P. 36; 4 h. 40 m. P. 36; 4 h. 56 m. P. 28; 5 h. 12 m. P. 32; 5 h. 50 m. P. 32.

Versuch 4. Frosch gefenstert, Pulse 60 in der Minute; 3 h. 35 m. 1,0 Oleoresin subcutan injicirt; 3 h. 36 m. P. 56; 3 h. 50 m. P. 48; 4 h. 30 m. P. 46; 4 h. 45 m. P. 48; 5 h. 5 m. P. 44; 5 h. 30 m. P. 40; 5 h. 50 m. P. 42. Bei diesem Thiere contrahirte sich das Herz am folgenden Tage noch, jedoch sehr schwach. 24 Stunden nach der Vergiftung wurden noch 14 schwache Vorhofscontractionen in der Minute gezählt.

Betrachten wir das Bild der Vergiftung durch Maïsin und Oleoresin gemeinschaftlich, indem wir vorläufig von den eigenthümlichen Maïsinkrämpfen absehen, so haben wir es ohne Zweifel vorwiegend mit Lähmungserscheinungen zu thun, bei welchen die Centren der Innervation, Gehirn, Rückenmark und verlängertes Mark der Reihe nach betroffen werden. Es ist zunächst zweifelsohne das Grosshirn, auf welches die Wirkung der Gifte sich richtet, denn die willkürliche Bewegung wird stets in erster Linie beeinträchtigt. Die übrigen Theile des Hirns, Vierhügel und Kleinhirn, büssen ihre Functionen ebenfalls rasch ein und zwar in der Regel so, dass zuerst die Statik und Dynamik der Bewegungen, dann die Fähigkeit zum Sprunge überhaupt verloren geht. Sörungen der Coordination, in der Weise, wie sie Witkowski[1]) für die Morphinvergiftung bei Fröschen angibt, gehen in der Regel dem Cessiren der Sprungfähigkeit überhaupt voraus und nur selten kommt es vor, dass bei etwas vorgeschrittener Vergiftung in Folge der Einwirkung empfindlicher äusserer Reize Sprünge

1) Dieses Archiv. Bd. VII. H. 3. S. 248.

mit einer gewissen Präcision ausgeführt werden. Hierauf folgt der Verlust des Vermögens zur Bewahrung der gewöhnlichen Stellung (die Einnahme der verticalen Position im Wasser und die Toleranz der Rückenlage oder jeder beliebigen anderen auf dem Operationstische), welcher auf Beeinträchtigung der Medulla oblongata zu beziehen ist. Alle diese Functionen werden zuerst herabgesetzt und beeinträchtigt, später complet vernichtet. Nach dem Gehirn afficiren die beiden Gifte die Medulla spinalis; diese schon vor dem Eintritte der Vergiftungsperiode, in welcher die Rückenlage tolerirt wird. Die ein wenig verminderte Reflexerregbarkeit erlischt in der Regel vor der Athmung, obschon auch das respiratorische Centrum frühzeitig in Mitleidenschaft gezogen wird. Eine der Herabsetzung vorausgehende hochgradige Erregung können wir hinsichtlich der Reflexfunction des Rückenmarks mit Bestimmtheit ausschliessen.

Dass die lähmende Wirkung vorzugsweise eine centrale ist, ergibt sich mit grösster Bestimmtheit aus dem Verhalten der peripherischen Nerven und Muskeln. Legt man nach dem Aufhören der Reflexbewegungen und der Athmung den Ischiadicus bloss, so rufen auch die schwächsten Inductionsströme Muskelcontractionen bei Reizung derselben hervor. Dasselbe ergibt sich auch auf die freipräparirten Gastrocnemii. Die elektrische Reizbarkeit der Nervi ischiadici und der Wadenmuskeln bleibt nun, vorausgesetzt dass dieselben vor Vertrocknen bewahrt werden, mehrere Stunden in gleicher Weise erhalten, wie man bei nicht zu häufig wiederholten Reizungen leicht erkennt. Zwischen Maïsin und Oleoresin ergibt sich in dieser Beziehung kein durchgreifender Unterschied. Wir haben nach beiden Giften die Reizbarkeit der Nerven und Muskeln noch 8 Stunden nach der Einführung des Giftes zur Evidenz nachgewiesen, obschon dazu allerdings stärkere Ströme gehörten als bei einem zu gleicher Zeit decapitirten Frosche. Die Irritabilität der Nerven und Muskeln wird nur von denjenigen des Herzens überdauert.

Nach diesen Versuchen dürfen wir auch wohl annehmen, dass die Ursache der Abnahme der Sensibilität nicht in einer Herabsetzung der Reizbarkeit peripherischer Nerven, sondern in der Verringerung der Perception durch Beeinträchtigung der Gehirnthätigkeit liegt.

Maïsin und Oleoresin, wie wir solche zu unseren Versuchen benutzten, gehören somit bestimmt nicht zu denjenigen Giften, welche nach Art des Curarins und Ditaïns die peripheren Nervenendigungen lähmen, wie sich dies auch von vornherein aus der Verschiedenheit des Vergiftungsbildes mit grösster Wahrscheinlichkeit abstrahiren

liess. Ob eine Herabsetzung der Reizbarkeit der peripheren Nervenendigungen durch Maïsin oder Oleoresina Maïdis putridae überhaupt resultirt, insbesondere wenn man durch Durchschneiden den Zusammenhang des Nervens mit den paralytischen Nervencentren unterbricht, müssen wir unentschieden lassen, da ein Vergleich mit dem Verhalten des decapitirten Frosches gegründeten Einwendungen unterliegt. Jedenfalls haben bei gleichbleibenden äusseren Verhältnissen andere central wirkende lähmende Gifte wie Atropin und Morphin ebenso wie Strychnin und die Tetanica einen grösseren Einfluss auf die peripheren Nerven als unsere beiden Maisgifte.

Aus diesem Grunde sind wir auch nicht allzu sehr geneigt, die im Verlaufe des paralytischen Stadiums eintretenden fibrillären Muskelzuckungen auf eine Erregung der peripheren Nervenendigungen zu beziehen, womit man das fragliche Phänomen in der Regel in Zusammenhang bringt. Der Wechsel dieser Zuckungen mit Bewegungen ganzer Extremitäten deutet vielmehr auf centralen Ursprung derselben. Bei einseitiger Arterienligatur haben wir allerdings in der betreffenden Extremität diese fibrillären Zuckungen vermisst, oder da das in Rede stehende Phänomen mit grosser Unregelmässigkeit eintritt und sich keineswegs constant in allen Extremitäten zeigt, so ist ein Schluss aus derartigen Versuchen unerlaubt. Jedenfalls aber haben wir daraus ein anderes Resultat mit Sicherheit bekommen, nämlich dass die Lähmung keine periphere ist, da sich das Auftreten derselben um das Vorhandensein einer Ligatur nicht kümmert.

Die Frage, wie die bei der Maïsinvergiftung auftretenden eigenthümlichen Krämpfe zu deuten seien, ruft sofort eine andere hervor, die freilich nur hypothetisch beantwortet werden kann, nämlich die, ob Maïsin und Oleoresin die Wirkung verschiedener oder einen und desselben Giftes repräsentiren? Wie alle Producte des künstlich fermentirten Mais von Erba sind auch unsere Präparate offenbar keine chemisch reinen Stoffe, sondern Gemenge von inactiver und activer Substanz. Wenn Brugnatelli, Pellogio und Berthelot zur Darstellung der von ihnen isolirten basischen Stoffe sich eines und desselben Productes, d. h. des unter gleichen Bedingungen hergestellten Oleoresins bedient haben, so müssen in diesem mehrere chemisch reine Stoffe enthalten gewesen sein; oder es kann eben so gut auch ein nach der Darstellung in verschiedenen Jahreszeiten differentes Product als Darstellungsmaterial den genannten Chemikern gedient haben und es wäre gar nicht unmöglich, dass Brugnatelli's tetanisirender Stoff aus dem Oleoresin der heissen Jahreszeit und Pellogio's Substanz mit Alkaloidreactionen dem Oleoresin der

Herbstmonate entstammt. Uebrigens müssen wir, da uns über die Abscheidungsmethoden, welche von jenen Chemikern benutzt wurden, Genaueres nicht bekannt geworden ist, auch die Möglichkeit im Auge behalten, dass es sich um Spaltungsproducte eines und desselben in den Maispräparaten präformirten Körpers handeln könne, welche der Einwirkung chemischer Reagentien ihre Entstehung verdanken, und wie uns solche ja auch in vielen Untersuchungen über die Bestandtheile von Vegetabilien oder Producten aus dem Pflanzenreiche entgegentreten. Man sieht, wir sind bei der Unsicherheit der chemischen Angaben, die Frage zu lösen ausser Stande. Jedenfalls würden wir bei der Wirkung des Oleoresins vollkommen gut mit einem Körper ausreichen, während es nahe läge für das Maïsin neben dem narkotischen Stoffe noch einen zweiten zu supponiren, der jene krampfhaften Erscheinungen nach Art des Nicotins bedingt. Die exquisit raschere Wirkung des Maïsins und sein erheblich stärkerer deleterer Einfluss liessen sich aus dem Zusammenwirken zweier verschieden wirkender toxischer Substanzen recht gut erklären. Freilich wird man sich auch nicht verhehlen können, dass diese beiden letztgenannten Verhältnisse auch einfach in den verschiedenen Beziehungen der Resorption ihre Erklärung finden können. Wir betonten schon oben, dass das Oleoresin selbst bei tödtlichem Ablaufe der Intoxication in verhältnissmässig grossen Massen nicht zur Resorption gelangt, welche unter der Haut des Rückens nach dem Tode constatirt werden konnte. Es würde sich nun supponiren lassen, dass das ohnehin nur in kleinen Mengen im Oleoresin existirende (wenn überhaupt vorhandene) krampferregende Principium activum in Folge der langsameren Aufnahme ins Blut und seiner aus dem raschen Vorübergehn der Krampfsymptome des Maïsins wahrscheinlichen ziemlich raschen Elimination oder Destruction niemals in solchen Mengen innerhalb der Circulation angehäuft würde, um seine charakteristischen Erscheinungen zu bedingen, während das in überwiegenden Mengen im Oleoresin enthaltene narkotische Princip sich allmählich dergestalt im Blute anhäuft, dass die Erscheinungen narkotischer Intoxicationen resultiren, welche dann ihrerseits auch dem Auftreten der Krämpfe entgegenwirken. Ganz gewiss lässt sich aber auch nicht leugnen, dass sich Gründe auffinden liessen, welche die Ableitung der Krämpfe und der Narkose von einem und demselben giftigen Principe erklären könnten. Es wäre vielleicht anzunehmen, dass die rasch in zureichender Menge erfolgende Resorption des Maïsins einen Excitationszustand im Hirn und im verlängerten Mark schaffte, welcher bei langsamer Resorption sich nicht geltend zu

machen vermöchte. Eine bestimmte Beziehung des eigenthümlichen Krampfes zu der Dosis der in Frage stehenden Präparate haben wir nicht ermittelt. Verkleinert man die Dosis des Maïsins, so bleiben Krampf und Narkose gleichmässig aus und es kommt niemals zum Krampfe, gleichviel ob man die Injectionsmenge des Oleoresins verringert oder vergrössert.

Solange nicht exacte chemische Untersuchungen über Maïsin und Oleoresin vorliegen, welche ausdrücklich auf das Vorhandensein zweier activer Principien gerichtet sind, Untersuchungen, zu denen beiläufig bemerkt, unser eigenes Versuchsmaterial nicht hinreichte, wird die aufgeworfene Frage sich nicht mit Sicherheit beantworten lassen. Das aber glauben wir mit Sicherheit behaupten zu können, dass der durch das Maïsin veranlasste Krampf eine wirkliche Vergiftungserscheinung ist. Der Umstand, dass wir mit sehr reizbaren Frühlingsfröschen experimentirten, liesse die Annahme zu, dass es sich um einen durch die Intensität des Reizes, welcher mit der Maïsineinspritzung sich verbindet, bedingten Reflexkrampf handle. Nun ist aber das Maïsin in der That ein starkes Irritament. Bei unseren Versuchen an Kaninchen constatirten wir wiederholt, dass kurz nach dem Eindringen der Flüssigkeit unter die Haut das Versuchsthier Schmerzensäusserungen von sich gab. Es konnte für diese Annahme ferner auch noch sprechen, dass die gewaltigen Sprünge, welche die Frösche ausführen und nach deren Beendigung sich die eigenthümliche Haltung der Extremitäten einstellt, fast unmittelbar nach der Einspritzung zur Erscheinung kommen. Aber jene Vermuthung ist irrig; denn einerseits treten derartige Reflexkrämpfe, wie sie schon Kölliker als Folge einfacher Schnitte bei Fröschen auftreten sah und wie wir sie wiederholt nach Verletzungen selbst beobachtet haben, unseres Wissens stets unter der Form des Strychnintetanus oder der dem Pikrotoxin eigenthümlichen Schreikrämpfe auf, niemals aber in Art der von uns beobachteten Nicotinkrämpfe, und andererseits fehlte es auch im Verlaufe der ganzen Vergiftung an einer Steigerung der Reflexerregbarkeit. Weshalb sollte aber Oleoresin, welches mindestens ebenso erethistisch ist wie das Maïsin, nicht gerade so gut Reflexkrämpfe beim Frosche hervorrufen. Selbst bei einem Frosche, welchen wir zur Controle subcutan Essigsäure injicirten, kam es zu keinem Krampfe. Der relativ frühzeitige Eintritt des Maïsinkrampfes hat auch nichts zu bedeuten, denn wie wir bereits oben betonten, kann sich die Scene, welche die Maïsinvergiftung einführt, mehrere Male wiederholen, so dass dann die betreffenden Erscheinungen in eine Zeitperiode fallen, wo von Shock keine Rede mehr sein kann.

Bei leicht chloralisirten Fröschen sind wir nicht im Stande gewesen, die Maïsinkrämpfe hervorzurufen. Ebenso haben wir nach Decapitation den Maïsinkrampf niemals wahrgenommen. Alles dies deutet auf Hirn und Medulla oblongata als Sitz derjenigen Centren, von denen der Maïsinkrampf abhängt. Bei der Verhinderung dieses Krampfes durch vorherige Chloralisirung könnte möglicherweise der durch letztere herabgesetzte Muskeltonus eine Rolle spielen, doch brauchen wir wohl kaum zu bemerken, dass wir bei den betreffenden Versuchen es nicht bis zu dem Verluste der Fähigkeit, die normale Stellung zu behaupten, kommen liessen.

Dass der Maïsinkrampf nicht in eine Linie mit dem Strychninkrampfe gestellt werden kann, hat uns abgesehen von der Differenz der Form des Krampfes und von dem Fehlen der gesteigerten Reflexerregbarkeit auch der directe Versuch erwiesen. Applicirt man bei einem mit Maïsin vergifteten Frosche nach Ablauf des eigenthümlichen Krampfes und kurz vor oder kurz nach dem Eintritt desjenigen Stadiums der Intoxication, in welchem die Rückenlage tolerirt wird, Strychnin subcutan, so entstehen die charakteristischen Streckkrämpfe des Strychnismus in ausgeprägtester Weise. Ganz gleich verhält sich ein mit Oleoresin vergifteter Frosch bei nachträglicher Einführung von Strychnin unter die Haut desselben.

Die Verlangsamung und Abschwächung der Herzaction glauben wir in ähnlicher Weise erklären zu müssen, wie die nach Morphin und anderen narkotischen Principien hervorgebrachten Veränderungen am Herzen, nämlich als Ausdruck der Veränderung im Centralnervensystem, indem durch Beeinträchtigung des Gefässtonus weniger Blut ins Herz gelangt, dem somit der natürliche Bewegungsreiz fehlt, sinken allmählich Frequenz und Intensität des Herzschlages herab. Eine directe schwächende Wirkung auf das Herz ist schon wegen der oben bereits betonten Persistenz des Herzschlags nach dem Absterben aller übrigen Körpertheile ausgeschlossen. Der Herzstillstand ist dann immer ein diastolischer. Hervorheben wollen wir, dass man nach Eintritt der Narkose das langsamer schlagende Herz mit Maïsin vergifteter Frösche durch ein auf die Herzmusculatur selbst einwirkendes Gift, zu einem viel früheren und bisweilen ganz rapid eintretenden systolischen Herzstillstand bringen kann. Wir haben z. B. zu einem solchen Versuche das als Scillitoxin bezeichnete Herzgift der Meerzwiebel verwendet, in welchem das vor dem Versuche 64 Pulsationen machende Herz in 8 Minuten auf 60, in 14 Minuten auf 56, nach 27 Minuten aber auf 40 Pulsationen sank, welche auch noch nach 9 weiteren Minuten unter grosser Schwäche der Herzaction

constatirt wurden, bis 17 Minuten später das Herz in Systole stillstand. Ebenso bewirkt Digitalin sowohl bei den mit Maïsin als den mit Oleoresin vergifteten Fröschen rasches Herabgehen der Pulsfrequenz und systolischen Stillstand. Allerdings tritt die Verlangsamung des Herzschlages nach den beiden in Rede stehenden Producten des gefaulten Mais schneller ein als nach verschiedenen narkotischen Opiumalkaloiden und man könnte deshalb versucht sein, an eine primäre Erregung des Hemmungsnervensystems, sei es central, sei es peripher zu denken. Wir haben uns indess durch directe Versuche überzeugt, dass Abtrennung der Vagi ebenso wenig wie Lähmung der peripherischen Vagusendigungen durch kleine Dosen Atropin keinen nennenswerthen Einfluss auf die durch die Maisgifte hervorgebrachte Alteration der Herzthätigkeit ausüben. Das Zustandekommen der Verlangsamung wird durch vorherige Atropinisirung nicht verhütet und der durch die Maisgifte verlangsamte und geschwächte Herzschlag durch nachträgliche Injection von Atropin nicht aufgebessert. In einem Falle haben wir nach nachträglicher Vagusdurchtrennung allerdings eine vorübergehende Beschleunigung des Herzschlages resultiren sehen, aber in allen übrigen Versuchen blieb die Zahl der Herzschläge die nämliche. Eine Veränderung des Vagustonus wurde nicht constatirt. Einige unserer Atropinversuche mögen hier noch Platz finden.

Versuch 5. Frosch gefenstert, P. 78. 3 h. 35 m. Subcutaninjection von 0,3 Maïsin. 3 h. 38 m. P. 68. Um 3 h. 52 m. bekommt der Frosch 0,0004 Atropinsulphat subcutan. 3 h. 56 m. P. 64. Um 3 h. 58 m. nochmalige Injection derselben Menge Atropinsulphat. 4 h. 3 m. P. 64; 4 h. 10 m. P. 56; 4 h. 25 m. P. 53; 4 h. 39 m. P. 52; 4 h. 56 m. P. 44; 5 h. 38 m. P. 36.

Versuch 6. Frosch gefenstert, P. 60. Um 3 h. wird 1,0 Oleoresin subcutan applicirt. 3 h. 30 m. P. 52; 4 h. 18 m. P. 42; 4 h. 35 m. P. 40. Um 5 Uhr bekommt der Frosch subcutan 0,0008 Atropinsulphat. 5 h. 8 m. P. 40; 5 h. 20 m. P. 38.

Versuch 7. Frosch gefenstert, P. 60. Um 3 h. 9 m. subcutane Injection von 0,001 Atropinum sulphuricum. 3 h. 15 m. P. 64. Um 3 h. 18 m. erhält der Frosch 0,3 Maïsin subcutan. 3 h. 25 m. P. 56; 3 h. 34 m. P. 54; 4 h. 3 m. P. 48; 4 h. 13 m. P. 46; 4 h. 45 m. P. 44; 5 h. 33 m. P. 40; 5 h. 54 m. P. 39. Um 5 h. 57 m. bekommt das Thier noch 1 Mgrm. Atropinsulphat. 6 h. P. 40; 6 h. 5 m. P. 40.

Nachdem wir unsere mit dem Maïsin und Oleoresin von Erba erhaltenen Versuchsresultate Herrn Professor Lombroso mitgetheilt und dabei hervorgehoben hatten, wie beide Präparate nicht nur weit

weniger toxisch als die von ihm zu seinen Experimenten benutzten seien, sondern auch allem Anscheine nach kein nach Art des Strychnins tetanisirendes Princip einschlössen, sondern nur ziemlich analog dem von Lombroso experimentirten Extractum aquosum, sowohl was die Intensität als die Art der giftigen Action betrifft, wirkten, hatte Herr Professor Lombroso die Freundlichkeit, uns die Erklärung für diese Differenzen zu geben. Zufolge seiner Mittheilungen ist es bisher Erba bei seinen neueren Fermentationsversuchen nicht gelungen, Präparate von solcher Stärke wieder zu gewinnen, wie sie während der durch übermässig hohe Temperatur ausgezeichneten Sommermonate des Jahres 1876 entstanden. Selbst die im Jahre 1878 angestellten Versuche, unter Anwendung künstlicher Wärme die Fermentation zu dem gewünschten Ziele zu führen und auf diese Weise eine energischer wirkende Substanz zu gewinnen, hätte bis jetzt ein positives Resultat nicht ergeben. Gleichzeitig übermittelte uns Herr Professor Lombroso eine Quantität eines aus den Sommermonaten 1876 stammenden Maispräparats, welches den Rest des von ihm selbst benutzten gleichen Materials bildete und das seine Activität auf Frösche in Form tetanischer Krämpfe schon bei subcutaner Einführung von 15 Cgrm. äussern sollte. Das betreffende Präparat war das aus den künstlich fermentirten Maisembryonen gewonnene Fett, welches schon in seiner äusseren Erscheinung sich sehr wesentlich von den von uns benutzten Präparaten unterschied, indem es eine dunkelbraune, solide, butterartige Masse darstellte, welche erst durch Erwärmen auf ca. 20° in einen zur Subcutaninjection geeigneten flüssigen Zustand überging.

Herr Professor Lombroso rieth uns, die zu den Versuchen zu benutzenden Frösche in lauwarmes Wasser zu bringen, wodurch natürlicherweise eine dauernde Verflüssigung des betreffenden Maisembryonenfettes und damit günstigere Bedingungen für eine beständige Resorption desselben resultire. Wir haben indess bei einer an Fröschen ausgeführten Versuchsreihe auch ohne dieses Hülfsmittel uns von der relativ grossen Giftigkeit des Präparats einerseits und von der tetanisirenden Wirkung andererseits überzeugt. Das betreffende Product bewirkte bei Fröschen nicht nur ausserordentliche Steigerung der Reflexthätigkeit sondern auch die charakteristischen Streckkrämpfe, welche das Strychnin producirt. Wir haben das Eintreten der Krämpfe bereits nach 20 Minuten in Folge von subcutaner Injection von Maisembryonenfett in erwärmtem Zustande beobachtet, obschon in anderen Fällen die Erscheinungen 1—1½ Stunden auf sich warten liessen.

Vollkommen rein ist der tetanisirende Stoff auch in diesem Präparate entschieden nicht vorhanden, vielmehr findet sich auch hier eine Beimischung des narkotischen Princips, welches die Hauptwirkung des von uns untersuchten Maïsins und Oleoresins repräsentirt. In mehreren Versuchen erhielten wir ausgesprochene Narkose ohne tetanischen Krampf und ohne Steigerung der Reflexerregbarkeit. In auffallender Weise war dies namentlich bei Froschweibchen, deren Abdomen stark mit Laich angefüllt war, der Fall, welche im Laufe von 1—3 Stunden unter allmählichem Schwinden der willkürlichen Bewegung, der Motilität, der Athembewegung und der Reflexaction zu Grunde gingen, genau in derselben Manier wie die Frösche, welche gewöhnliches Oleoresin aus kälterer Jahreszeit erhalten hatten. In wie weit die besonderen Verhältnisse gerade bei diesen Fröschen zu dem Fortbleiben der Krämpfe in Beziehung stehen, lassen wir dahin gestellt sein.

Von besonderem Interesse ist es noch, dass bei einzelnen Thieren dem Auftreten der gesteigerten Reflexerregbarkeit und des Tetanus eine scheinbare Abnahme der Reflexfunction vorausgeht. Man kann derartige Thiere mit Carbolsäure oder Essigsäure betupfen, ohne dass sie diese Berührung sofort wie normale Frösche mit einem Sprunge beantworten. Erst nach $^1/_2$—$^3/_4$ Minute erfolgt der Reflex. Ob diese Wirkung dem tetanisirenden Gifte angehört oder dem beigemengten narkotischen Principe, was nach Maassgabe der Beobachtungen im primären Krampfe der Maïsinfrösche eine grössere Wahrscheinlichkeit zu haben scheint, obschon ja auch einzelne echte tetanisirende Gifte, wie das Thebaïn, wenigstens bei Warmblütern analoge Phänomene zu Wege bringen, können wir nicht entscheiden, wie wir es auch zweifelhaft lassen müssen, ob es sich bei dieser Erscheinung um Herabsetzung der peripheren Sensibilität oder der Perception seitens des Gehirns oder der Function des Rückenmarks handelt. Eine Entscheidung dieser Frage ist erst dann möglich, wenn die einzelnen activen Principien der Präparate des künstlich fermentirten Mais in chemisch reinem Zustande vorliegen.

Dass sich die Krämpfe genau so verhalten, wie die von Strychnin hervorgebrachten, darüber haben wir durchaus keinen Zweifel. Zur Gruppe des Pikrotoxins gehört das im Fette der künstlich fermentirten Embryonen vorhandene krampferregende Gift ganz bestimmt nicht. Schon Tizzoni hat durch physiologische Versuche, namentlich durch Durchschneidung des Rückenmarks und einseitige Arterienligatur bewiesen, dass die von ihm benutzten Maispräparate, Tinctur und Oleoresin aus dem Hochsommer 1876, spinale Gifte sind. Wir haben

diese Versuche wiederholt und müssen die Angaben des italienischen Forschers in jeder Weise bestätigen. Die von uns schon oben als bei der Maïsinvergiftung fehlend hervorgehobenen eigenthümlichen Phänomene, wie sie Pikrotoxin und die übrigen Hirnkrampfgifte bedingen, fehlten auch bei den Fröschen, welche wir mit dem Oleoresin der künstlich fermentirten Maisembryonen vergifteten.

Eine Beziehung der Dosis zu der Intensität der Krämpfe resp. zu dem Vorwalten von Narkose oder Krampf scheint nicht zu existiren. Wir haben bald nach grossen, bald nach kleinen Gaben den Tetanus in einzelnen Fällen gesehen, in anderen vermisst. Genaue Versuche in dieser Beziehung liessen sich übrigens schon wegen der mangelhaften, durch die äusseren Temperaturverhältnisse beeinflussten Resorption des Giftes nicht anstellen. Die Muskeln und die peripherischen Nerven sind nach dem Aufhören der Reflexaction und der Athmung noch elektrisch reizbar; aber wenn man den Nervus ischiadicus im Zusammenhange mit dem Nervencentrum lässt, so ist die Reizbarkeit desselben schon zu dieser Zeit stets bedeutend herabgesetzt und zwar, wie wir uns durch Parallelversuche überzeugt haben, weit stärker als bei Vergiftungen mit Herbstmaïsin. Im Uebrigen scheint das tetanisirende Princip des künstlich fermentirten Mais sich den motorischen Nerven gegenüber in derselben Weise zu verhalten, wie dies für das Strychnin durch die Untersuchungen von Wittich und Liedtke[1]) festgestellt ist.

Die Zahl und Energie der Herzschläge geht auch unter der Einwirkung des aus den künstlich fermentirten Maisembryonen gewonnenen Fettes rasch herunter, wie folgender Versuch beweist:

Versuch 8. Ein gefensterter Frosch mit 58 Pulsationen bekommt um 3 h. 3 m. 0,5 durch Erwärmen verflüssigtes Fett der künstlich fermentirten Maisembryonen subcutan. 3 h. 10 m. P. 56; 3 h. 38 m. P. 52; 3 h. 46 m. P. 48; 4 h. 2 m. P. 44; 4 h. 16 m. P. 40; 4 h. 45 m. P. 36; 5 h. 15 m. P. 36; 5 h. 36 m. P. 32.

Nach dem Erlöschen der Reflexe und der Athmung findet sich das Herz stets noch in regelmässigem Rhythmus fortschlagend, allerdings stark verlangsamt, gerade wie das beim Maïsin und Oleoresin der Fall ist. Es ist uns wiederholt aufgefallen, dass bei gefensterten Fröschen die Zahl der Herzschläge und die Energie derselben in der Zeiteinheit nicht so weit herunter geht wie bei nicht gefensterten. Man überzeugt sich leicht davon, wenn man den folgenden Versuch und Versuch 8, mit dem er gleichzeitig angestellt wurde, vergleicht.

---

1) Eduard Liedtke, Die physiologische Wirkung des Brucins. Königsberg 1876.

Versuch 9. Um 2 h. 30 m. wird einem Frosche 0,5 verflüssigtes Maisembryonenfett unter die Haut gespritzt. Keine Erscheinungen bis 2 h. 50 m., zu welcher Zeit die Reflexerregbarkeit sehr gesteigert ist. 2 h. 55 m. heftiger Streckkrampf bei Berührung des Thieres. Um 3 h. 35 m. als Athmung und Reflexaction vollständig aufgehört haben, wird der Thorax geöffnet. Herzschlag sehr schwach, 20 in der Minute. 3 h. 42 m. subcutane Injection von 0,001 Atropinsulphat. 3 h. 55 m. P. 13; 4 h. 15 m. P. 12. 5 h. 30 m. sind nur wenige vereinzelte Atriencontractionen zu constatiren. 6 h. 30 m. completer diastolischer Herzstillstand.

In der Regel tritt der definitive Herzstillstand nicht so rasch ein wie in Versuch 9, sondern überdauert, wie in den Versuchen mit Maïsin und Oleoresin, bei vorsichtiger Aufbewahrung das Leben der übrigen Organe ansehnlich. Wir haben den Versuch besonders deshalb mitgetheilt, um die Unwirksamkeit des Atropins auf die bereits bestehende Alteration des Herzschlages zu demonstriren. Im Uebrigen glauben wir uns mit der einfachen Angabe der Thatsache begnügen zu können, dass die Versuche mit Vagusabtrennung und Atropin, die wir auch hier wie bei den Maïsin- und Oleoresin-Fröschen wiederholt anstellten, keine Abweichungen von unseren früheren Resultante ergaben und wir es somit auch für die Alterationen des Herzschlages als Resultante centraler Actionen, vorzugsweise in lähmender Richtung ansehen müssen. Dass die Krampferscheinungen in einer bestimmten Beziehung zur Herzverlangsamung stehen, so zwar, dass diese erst mit dem Eintritte des Tetanus sich manifestiren, wie Lombroso dies bei seinen Versuchen gefunden zu haben glaubt, haben wir niemals beobachtet. Die Verlangsamung und Abschwächung kam vielmehr wiederholt vor, ehe Krämpfe sich zeigten und war auch bei den Versuchsthieren, welche überhaupt keine Krämpfe nach dem Maisembryonengifte bekamen, ausgesprochen.

Auch von der intensiv toxischen Wirkung des fraglichen Stoffes auf Kaninchen hatten wir ebenfalls Gelegenheit uns zu überzeugen, doch treten die Erscheinungen erst in verhältnissmässig langer Zeit ein.

Versuch 10. Ein Kaninchen von 275 Grm. Schwere erhielt Nachmittags zwischen 2 und 3 Uhr 2 Grm. und ein Thier von demselben Wurfe und demselben Gewichte 3 Grm. des in Rede stehenden Präparats unter die Haut des Rückens injicirt. Beide zeigten, so lange sie der bis spät Abends fortgesetzten Beobachtung unterzogen wurden, keine bemerkenswerthen Veränderungen, wurden aber am folgenden Morgen todt aufgefunden. Bei beiden war starker Rigor mortis vorhanden.

Wir sind aus diesem Doppelversuche zu schliessen berechtigt, dass das in Rede stehende Maispräparat zu 2—3 Grm. den Tod

kleiner Kaninchen im Laufe von 12—15 Stunden zu bewirken im Stande ist. Jedoch gibt es auch Refractäre gegen eine solche Dosis, wie das der folgende Versuch beweist, welcher zugleich auch über die Symptome der tödtlichen Intoxication mit dem Maisembryonengifte und die Sectionsresultate nach der Vergiftung, sowie über einige physiologische Verhältnisse Aufschluss gibt.

Versuch 11. Ein Kaninchen von 275 Grm. Gewicht bekommt Nachmittags 2 h. 30 m. 3 Grm. verflüssigtes Maisembryonenfett subcutan unter die Haut des Rückens, ohne dass in dem Verhalten des Thieres nennenswerthe Veränderungen hervortreten. Die Wiederholung einer gleichen Dosis von 3,0 hatte keinen anderen Erfolg. Am folgenden Tage war das Versuchsthier munter und frass wie gewöhnlich. 26 Stunden nach der zweiten Application injicirten wir aufs Neue 4,0 mit dem Erfolge, dass uns nun Gelegenheit geboten wurde, intensive Vergiftungserscheinungen beobachten zu können. Das Thier bekam deutlich ausgeprägte tetanische Krämpfe mit starker Steifigkeit der Musculatur und blieb letztere nach Beendigung des Anfalls mässig rigide, während das Kaninchen in normaler aufrechter Stellung verharrte und in seinen Bewegungen keine besondere Beeinträchtigung zeigte. Nach 1 $^{1}/_{2}$ Stunden erfolgte ein zweiter Anfall von etwa $^{3}/_{4}$ Minute Dauer. Von da ab zeigten sich Erscheinungen von exquisiter Narkose und fortschreitender Parese. Das Kaninchen, welches sich anfangs, wenn es auf die Seite gelegt wurde, wieder aufrichtete, nahm 2 Stunden später die Seitenlage ein und starb 8 Stunden nach der letzten Vergiftung, nachdem zuvor ein terminaler Extensionskrampf eingetreten war. In dem Intervalle zwischen den Krampfparoxysmen war die Steigerung der Reflexerregbarkeit nicht zu verkennen, ebenso kurz nach dem zweiten Anfalle; später war diese Erscheinung weniger deutlich. Die anfangs beschleunigte Respiration (nach dem zweiten Anfalle wurden 14 Athemzüge gezählt) sank allmählich sehr erheblich, so dass kurz vor dem Tode nur 11 Respirationen beobachtet wurden und wurde ausserdem immer oberflächlicher. Obschon genaue Temperaturmessungen absichtlich vermieden wurden, liess sich doch ein bedeutendes Sinken der Temperatur in den letzten Stunden nicht verkennen. Ebenso war in dieser Zeit eine Erweiterung der Pupille deutlich.

Die sofort nach dem Tode vorgenommene Section constatirte im Wesentlichen die Zeichen des Erstickungstodes. Das Herz pulsirte bei Eröffnung des Thorax regelmässig und hörte erst nach 17 Minuten zu schlagen auf. Das Blut war in beiden Herzhälften wie überhaupt in sämmtlichen grösseren Gefässen äusserst dunkel. Lungen collabirt, auf dem Wasser schwimmend. Leber und Baucheingeweide hyperämisch; Nieren mässig blutreich, Harnblase gefüllt. Die Peristaltik des Darmes war complet erloschen, dagegen contrahirten sich die Muskeln auf elektrischen Reiz aufs Lebhafteste.

Versuchen wir es nun, aus unseren eigenen Versuchen Schlüsse zu ziehen, so scheinen uns folgende Sätze als erwiesen gelten zu müssen:

1. Aus den gesunden Körnern von Zea Maïs lassen sich durch künstliche Fermentation resp. Fäulniss Gifte von verschiedenartiger Wirkung gewinnen.

2. Es entsteht auf diese Weise primär und unter allen Umständen ein Gift, dessen Action zuerst auf das Gehirn, später auf das Rückenmark und die Medulla oblongata gerichtet ist und welches durch Lähmung dieser Organe den Tod herbeiführt. Ob diesem Gifte eine rasch vorübergehende Erregung gewisser Krampfcentren im Gehirn und eine solche der Gehirnthätigkeit überhaupt als integrirender Theil der Action vor Eintritt der Lähmung zukommt, lässt sich mit Bestimmtheit nicht entscheiden, sicher aber steigert dasselbe die Reflexfunction des Rückenmarks nicht. Dieses narkotische Gift des künstlich fermentirten Mais setzt die Herzthätigkeit indirect herab, beeinträchtigt die Muskelcontractilität nicht und die Irritabilität der peripherischen Nervenendigungen kaum oder gar nicht.

3. Dieses narkotische Maisgift bildet den Hauptbestandtheil derjenigen Präparate des künstlich fermentirten Mais, welche in den Herbstmonaten und überhaupt in kälterer Jahreszeit bereitet werden. In letzteren existirt vielleicht noch ein anderes giftiges Princip, von welchem die der Lähmung vorausgehenden eigenthümlichen, an Nicotinvergiftung erinnernden krampfhaften Contractionen der Flexoren abhängig sind.

4. Neben dem narkotischen Gifte entsteht bei künstlicher Fermentation von Mais in sehr heisser Jahreszeit auch eine giftige Substanz, welche nach Art des Strychnins eine Steigerung der Reflexerregbarkeit und reflectorischen Tetanus bedingt. Dieser Stoff afficirt die peripherischen Nervenendigungen stärker als der narkotische und zeigt im Gemenge mit dem letzteren einen directen Einfluss auf die Herzaction nicht. In Hinsicht der Toxicität scheint er das narkotische Princip sehr erheblich zu übertreffen.

5. Die Gegenwart des tetanisirenden Princips in den aus kälterer Jahreszeit stammenden Präparaten des künstlich fermentirten Mais lässt sich auf Grund unserer physiologischen Versuche nicht behaupten.

6. Ein nach Art des Pikrotoxin wirkendes Krampfgift ist in keinem der von uns untersuchten Maispräparate vorhanden.

7. Das sogenannte Maïsin aus kälterer Jahreszeit wirkt stärker giftig als das Oleoresin, theilweise wohl in Folge der weit langsameren Resorption des letzteren.

8. Die Differenz der Activität beider Präparate bei verschiedener Wärme des umgebenden Mediums muss durch die Veränderung der Resorptionsverhältnisse ihre Erklärung finden.

Wir haben auf Grund unserer Versuche durchaus keine Veranlassung, die Angaben von Brugnatelli und Pellogio über das Vorhandensein verschiedener Alkaloide in den Producten des künstlich fermentirten Mais in Zweifel zu ziehen und vielleicht liesse sogar neben diesen die tetanisirende und narkotische Wirkung vertretenden basischen Substanzen der von Berthelot aufgefundene, nicht zu den Alkaloiden gehörende Stoff sich als dritter im Bunde halten und könnte ihm hypothetisch eine bestimmte Wirkungssphäre zugewiesen werden. Nicht ohne Interesse scheint uns eine Parallelisirung der Maisgifte mit denjenigen basischen Stoffen zu sein, welche in anderem faulenden Material aufgefunden wurden. Leider liegt in Bezug auf die meisten Fäulnissalkaloide, die den Chemikern bis jetzt entgegen getreten sind, eine genaue Untersuchung ihrer physiologischen Wirkung nicht vor. In erster Linie ist das Sepsin, welches Bergmann[1]) in Verbindung mit Dragendorff und Schmiedeberg aus faulender Hefe isolirte, zu nennen, dessen Wirkungen im Wesentlichen den durch das putride Gift von Panum bedingten entsprechen, welches also Septicämie hervorruft und insbesondere die für diese charakteristische putride Darmaffection erzeugt. Sehen wir auch von dem völlig differenten chemischen Verhalten ab, so können wir aus unseren Versuchen mit Sicherheit schliessen, dass die betreffenden Gifte des künstlich fermentirten Mais von Sepsin sämmtlich völlig verschieden sind, denn in keinem unserer Versuche an Kaninchen konnten wir eine putride Darmaffection constatiren, obschon dieselben nach der Injection lange genug lebten, um eine solche in exquisiter Weise sich entwickeln zu lassen. Bei den drei Kaninchen der letzten Versuchsreihe war geradezu eine Retardation der Entleerungen ausgesprochen und bei der Section des einen Thieres fand sich keine Verflüssigung des Darminhalts, wohl aber Aufgehobensein der Darmbewegungen.

Diese letztere Erscheinung wird auch von Zuelzer als charakteristisch für das von ihm in Gemeinschaft mit Sonnenschein in putriden Flüssigkeiten, welche durch 5—8 wöchentliche Maceration von Muskelfleisch bei erhöhter Temperatur gewonnen wurden, isolirte Alkaloid stark betont und sie war bei unserem Versuche so

---

1) E. Bergmann, Das putride Gift und die putride Intoxication. Dorpat 1869.

auffallend, da weder starke mechanische noch elektrische Reize den Darm zu Bewegungen anzuregen vermochten, dass wir unwillkürlich an Atropin erinnert wurden, mit welchem Zuelzer und Sonnenschein[1]) ihr Fäulnissalkaloid in Parallele stellen. Auf eine nahe Verwandtschaft mit diesem schien auch die bei unseren letzten Versuchen an Kaninchen beobachtete Pupillenerweiterung hinzudeuten. In chemischer Beziehung könnte, wenn wir das Alkaloid von Pellogio als Maassstab nehmen, eine Identität supponirt werden, da auch das Sonnenschein-Zuelzer'sche Alkaloid mikroskopische Krystalle bildete, welche in Lösung die gewöhnlichen Alkaloidreactionen zeigten, wobei allerdings einige Farbenunterschiede an den gebildeten Präcipitaten unverkennbar sind, wie folgende Zusammenstellung lehrt.

Reaction.	Farbe der Niederschläge.	
	Sonnenschein u. *Zuelzer*.	*Pellogio*.
Phosphormolybdänsäure	gelblich	weiss
Platinchlorid	bräunlichgelb	weissgelblich
Goldchlorid	gelblich	weiss
Jodjodkalium	kermesfarben	pomeranzenfarben
Tannin	weiss	weiss
Quecksilberchlorid	weiss	weiss

Wir sind indessen doch kaum berechtigt, diese nahe Verwandtschaft zu betonen, da auch verschiedene Differenzen in Bezug auf die Wirkung vorliegen. Zunächst ist hervorzuheben, dass wir niemals bei Application von irgend einem unserer Maispräparate auf das Auge Erweiterung der Pupille erhalten haben, vielmehr rief der starke Reiz constant eine gelinde Myosis hervor, die nach einiger Zeit normaler Pupillenweite Platz machte. Eclatante Acceleration der Herzschläge ist bei unseren Versuchen an Kaninchen nicht zu Tage gekommen; bei den Experimenten der ersten Reihe war sogar eine geringe Abnahme der Herzschlagzahl vorhanden. Zuelzer hat keine Versuche über die Wirkung seines Fäulnissalkaloids an Fröschen ausgeführt, welche das Hauptcontingent zu unseren Versuchen stellten. Dass das von uns beobachtete Intoxicationsbild gewisse Aehnlichkeiten mit dem Atropinismus zeigt, ist nicht zu verkennen, aber eine vollkommene Identität der Erscheinungen kann nicht zugestanden werden. Die unregelmässigen Muskelbewegungen, welche wir nach den Maispräparaten eintreten sehen, erscheinen stets früher als nach Atropin, welches übrigens auch in Dosen, welche in Bezug auf die Zeitdauer

1) Berlin. klin. Wochenschr. 1869. No. 12. S. 121.

und Intensität der Vergiftung 0,3 Maïsin und 1,0 Oleoresin entsprechen, eine weit grössere Herabsetzung der Erregbarkeit der peripherischen Nerven bedingt.

Für das tetanisirende oder krampferregende Gift des künstlich fermentirten Mais könnte vielleicht ein Analogon in dem von Aebi und Schwarzenbach[1]) 1865 constatirten Umstande zu finden sein, dass mit Alkohol und Salzsäure gemachte Auszüge von Leichentheilen Frösche unter Erscheinungen tödten, die ein nicht ganz Unbefangener für Tetanus toxicus halten könnte. Aebi und Schwarzenbach haben freilich dabei die Bildung toxisch wirkender Aether supponirt, doch hat bereits Devergie darauf hingewiesen, dass Fäulnissproducte selbst solche Substanzen zu liefern im Stande sind. Von den aus Leichentheilen isolirten Alkaloiden ist meines Wissens keinem eine krampferregende oder tetanisirende Wirkung zugeschrieben. In dem chemischen Verhalten und namentlich in den Reactionen der Fäulnissalkaloide von Rörsch und Fassbender[2]) einerseits und von W. Schwanert[3]) andererseits, finden wir nichts, was uns zu einer Identificirung mit dem Alkaloide von Brugnatelli berechtigte. Schwanert gibt über die Farbenveränderungen des von ihm erhaltenen Alkaloids im Contact mit Schwefelsäure und Kaliumbichromat an, dass zuerst eine röthlichbraune, dann aber rasch eine grasgrüne Färbung eintrete, welches Verhalten gewissermaassen im Widerspruche zu demjenigen des italienischen Alkaloids steht, bezüglich dessen gerade das Fehlen des Roth als unterscheidendes Merkmal gegenüber dem Strychnin hervorgehoben wird.

Wir haben schon in der Einleitung auf die Bedeutung hingewiesen, welche die Untersuchungen Lombroso's und das Auffinden stark toxischer Fäulnissproducte für die Aetiologie gewisser Krankheiten hat.

Es ist nicht zu verkennen, dass der jetzt zum ersten Male vollständig erbrachte Beweis, dass unter dem Einflusse der Fäulniss ein intensiv giftiger Stoff sich entwickelt, welcher durch Steigerung der Reflexfunction des Rückenmarks tetanische Krämpfe veranlasst, eine Stütze für die in der neueren Zeit vielfach aufgetretene Anschauung liefert, wonach manche Fälle von Wundstarrkrampf durch die Resorption eines in Folge eines septischen Processes gebildeten tetanisirenden Stoffes zu Stande kommen. Ohne selbstverständlich daran

1) Husemann, Toxikologie. Supplement. S. 16.
2) Bericht der deutschen chemischen Gesellsch. zu Berlin. Bd. VII. S. 1064.
3) Ebendas. VII. S. 1322. 1874.

zu denken, die Aufnahme eines septischen Gifts dieser Art als die einzige Ursache des in Hospitälern vorkommenden traumatischen Tetanus hinzustellen, möchten wir doch an dieser Stelle betonen, dass in der That die Literatur des Wundstarrkrampfs noch andere Stützen für eine solche Anschauung gibt. Hospitäler, in denen septische Infectionen vor Einführung der Lister'schen Verbandmethode verhältnissmässig häufiger als in anderen vorkamen, zeigen auch eine relative Häufigkeit des Tetanus. Verhältnisse wie sie nach Rose in Bezug auf die Frequenz des Tetanus das Krankenhaus Bethanien während der Jahre 1847—64 darbot, wonach 0,08 sämmtlicher Erkrankten und 0,69 pCt. aller Verstorbenen an Tetanus zu Grunde gingen, contrastiren auffallend mit denjenigen anderer Krankenhäuser, z. B. des allgemeinen Wiener Krankenhauses, in welchem von 1848 bis 1852 bei einer Gesammtzahl von mindestens 100000 Behandelten nur 13 Fälle von tödtlichem Tetanus vorkamen, oder der grösseren englischen Hospitäler, welche in den Jahren 1848—53 unter sämmtlichen Verstorbenen nur 0,0031 pCt. an Tetanus zu Grunde Gegangener aufweisen. Es spricht für diese Anschauung auch das Vorkommen von Tetanus in ganz circumscripter Weise in bestimmten Räumlichkeiten und in rascher Aufeinanderfolge, wie dies namentlich Mesterton[1]) bezüglich dreier Tetanusfälle im akademischen Krankenhause zu Upsala, welche insgesammt in demselben Krankenzimmer und 2 davon in demselben Bette vorkamen und wobei jedes Mal eine schlechtartige Veränderung des Wundsecrets dem Ausbruche des Tetanus voraufgeht, betont wurde. Von schwedischen Aerzten vertritt auch Amnéus[2]) nach Erfahrungen im Hospital zu Borås in neuerer Zeit diese Anschauung, für welche übrigens schon die Grundlage in einem schwedischen chirurgischen Werke des vorigen Jahrhunderts gegeben ist. Der schwedische Chirurg Acrel, welcher nach der Zusammenstellung von P. V. S. Tham[3]) der erste schwedische Autor, welcher Tetanusfälle berichtet, gewesen ist, erzählt, dass nachdem ein Todesfall an Tetanus in Folge einer durch Gangrän des Unterschenkels nöthig gewordenen Amputation vorgekommen war, gleichzeitig in demselben Saale zwei andere Fälle dieser so sonderbaren, dem Ergotismus nicht unähnlichen Krankheit vorkamen, wobei er die Ursache in den unerträglichen Exhalationen des ersten Kranken sucht.[4])

1) Upsala Läkareförenings Förhandlingar Bd. IV. p. 79. 1870.
2) Hygiea, Bd. 37. p. 259. 1875.
3) Upsala Läkareförenings Förhandlingar Bd. XII. H. 6. p. 405.
4) Acrel, Chirurgiska händelser. 1775 p. 552.

Es ist bekannt, dass in den Tropenländern Tetanus weit häufiger vorkommt. Nach Poland betrug in dem Hospitale von Bombay die Mortalität des Tetanus in den Jahren 1848—53 3,9 pCt. der gesammten Mortalität, und nach sämmtlichen Autoren über Tropenkrankheiten gehört Tetanus überhaupt in den Tropen zu den häufigsten Complicationen selbst kleiner Verletzungen. Eine ausreichende Erklärung für diese Thatsache finden wir nirgends. Sollte nicht der Umstand, dass bei der Fäulniss des Mais das tetanisirende Princip nur unter dem Einflusse sehr hoher Sommertemperatur sich erzeugte, eine Handhabe für die Erklärung bieten?

Lombroso's Studien über die Producte des künstlich fermentirten Mais haben ihren Ausgangspunkt bekanntlich in den Untersuchungen desselben über die Aetiologie der für Italien so überaus wichtigen und namentlich in einzelnen Provinzen die öffentliche Gesundheitspflege in hervorragendster Weise beschäftigenden Krankheit, welche am bekanntesten unter dem Namen Pellagra ist. In wie weit die von Lombroso vertretene Anschauung, dass dieses eigenthümliche Leiden durch die chronische Aufnahme toxischer, bei der Fäulniss des Mais entstehender Producte bedingt werde, zutreffend ist, darüber geben allerdings unsere eigenen Versuche keinen Aufschluss und können auch einen solchen nicht geben, weil wir die von uns benutzten Präparate nur zum Studium der Wirkung auf einmal dargereichter Dosen, d. h. der acuten Intoxication verwenden konnten. Wir können nach diesen nur sagen, dass bei künstlicher Fermentation des Mais stark auf das Nervensystem und insbesondere die Nervencentra giftig wirkende Stoffe entstehen, von denen wohl zu vermuthen ist, dass sie auch bei längere Zeit fortgesetzter Darreichung in kleinen Mengen die Gesundheit zu beeinträchtigen im Stande sind. Ein besonderer Grund für diese Annahme liegt nach unserer Ueberzeugung noch in einer bei unseren Versuchen hervorgetretenen Thatsache, dass in allen Experimenten, welche zu dem Auftreten von Intoxications-Erscheinungen überhaupt führten, der Tod die unausbleibliche Folge war. Wir sind niemals im Stande gewesen, Frösche, bei denen die Maisgifte paralytische oder tetanische Erscheinungen hervorgerufen hatten, durch sorgfältige Aufbewahrung wieder zur Gesundheit zurückkehren zu sehen, selbst wenn wir Sorge getragen hatten, dass die bei der langsamen Resorption unausbleiblichen Residuen des Giftes unter der Haut des Rückens sorgfältig entfernt wurden. Wenn wir berechtigt sind, die langsame Resorption auch als Maassstab für die Elimination resp. deren Dauer anzusehen, so ergibt sich daraus a priori eine

grosse Wahrscheinlichkeit für das Zustandekommen einer chronischen Vergiftung durch die in Rede stehenden Stoffe des künstlich fermentirten Mais vermöge Anhäufung grösserer Massen derselben. Einen vollgültigen Beweis für die Existenz einer solchen chronischen Vergiftung bei Thieren liefern übrigens Lombroso's Versuche an Hühnern und Hähnen, in deren Richtigkeit Zweifel zu setzen nach der Uebereinstimmung unserer Versuchsresultate in Bezug auf die acute Intoxication wir nicht den mindesten Grund haben.

Die Resultate, zu denen Lombroso bei fortgesetzter Application der Maisstoffe gelangte, sind freilich nicht so concludent, dass die Identität des Pellagra beim Menschen und des chronischen Maïdismus bei den Thieren dadurch untrüglich festgestellt wurde. Der Grund dafür liegt eben in der differenten Organisation des Menschen und der in Anwendung zu bringenden Versuchsthiere. Wenn wir die nicht allzugrosse Reihe experimenteller Untersuchungen behufs künstlicher Erzielung chronischer Intoxicationen bei Thieren durchmustern, so finden wir, dass nirgends die Symptome der betreffenden Intoxicationen bei diesen und beim Menschen sich vollkommen decken. Es ist bekannt, dass man z. B. keineswegs die cerebralen Formen des Saturnismus chronicus insgesammt bei Thieren erzeugen kann und dass man bei chronischer Zufuhr von Morphium in steigenden Dosen niemals bei Hunden jene die Morphiumsucht beim Menschen charakterisirende Erregung beim Cessiren der Giftzufuhr herbeizuführen vermag. Es fehlen uns bei Thieren insbesondere Momente zur Erkenntniss der Störung der Functionen des Grosshirns. Man müsste bei diesen allgemeinen Resultaten chronischer Thiervergiftungen es geradezu wunderbar finden, wenn es der experimentellen Pathologie gelänge, bei Thieren reelles Pellagra zu erzeugen.

Nichts desto weniger ist in den durch Einführen wiederholter nicht letaler Dosen der Maisgifte bei Thieren erhaltenen chronischen Intoxicationserscheinungen ein gewisser Anklang an den Symptomencomplex des Pellagra, namentlich auch in Hinsicht auf die Verbindung von Hautaffectionen mit gewissen nervösen Erscheinungen, welche theils auf Affection des Spinalsystems, theils auf solche des Gehirns hindeuten. Bis zu diesem Grade kann die Beweisführung durch Versuche an Thieren gebracht werden, aber nicht weiter.

Es liegt uns selbstverständlich fern, uns an diesem Orte in die Phänomenologie des Pellagra zu vertiefen, noch gewissermaassen aus der Vogelperspective vom Schreibtische aus ein maassgebendes Urtheil über die Entstehung des höchst interessanten Leidens abgeben zu wollen, über welche über ein Jahrhundert lang die Beobachter

ın Ort und Stelle nicht zur Uebereinstimmung gelangt sind und ıoch gegenwärtig debattiren. Wir nehmen jedoch keinen Anstand :u erklären, dass wir in der Theorie von Lombroso eine Erweiterung der älteren Theorie des Pellagra von Ballardini erblicken, velche sämmtliche der letzteren entgegenstehende Bedenken beseiigt, indem sie nicht allein den kranken, durch den als Verderame ıezeichneten Pilz verdorbenen Mais, sondern auch den im gesunden ;ustande eingeernteten und erst später unter dem Einflusse äusserer 'erhältnisse verdorbenen Mais für das Zustandekommen der Affecion verantwortlich macht. Der enge Zusammenhang zwischen der faiscultur und dem Pellagra ist von deutschen Pathologen der Neueit wiederholt in besonderer Weise betont worden und namentlich ıat A. Hirsch[1]) mit grosser Gründlichkeit die Argumente pro und ontra abgewogen, um sich schliesslich in folgender Weise auszuprechen: „Die zahlreichen und prägnanten Analogien, welche sich wischen dem Ergotismus und dem Pellagra sowohl in pathologicher als ätiologischer Beziehung nachweisen lassen, machen es wahrcheinlich, dass es sich bei der letzt-, wie bei der erstgenannten :rankheit um eine auf Vergiftung durch ein Pflanzenentophyt oder Epiphyt beruhende Affection handelt.“ Die Analogien in den Krankeitserscheinungen dieser beiden Affectionen waren, wie Hirsch ervorhebt, schon älteren Beobachtern wie Strambio, Janssen nd Hildenbrand, nicht entgangen; besonders hervorgehoben aber rerden sie in der neueren Zeit von einem in Bezug auf die Deratologie beim Pellagra gewiss competenten Autor, nämlich von [ebra[2]), welcher in der Bearbeitung des Pellagra von Mayr folende eigene Bemerkung hinzufügt: „Ich habe Pellagrakranke in rosser Anzahl beobachtet. Das Krankheitsbild hat unzweifelhaft ie grösste Aehnlichkeit mit anderen durch verdorbene Vegetabilien erbeigeführten Intoxicationen; nur ist die Wirkung langsamer, aber eswegen nicht minder tief greifend und der Verlauf des Uebels :hleppender. Man wird unwillkürlich an den Ergotismus (Raphania, riebelkrankheit) erinnert.“

Das einzige Gegenargument, welchem Hirsch eine besondere edeutung beilegt und welches auch noch in der neuesten Zeit Fua[3]) egen die Theorie von Ballardini ins Feld führt, bildet der vielıch behauptete Umstand, dass das Pellagra auch bei Individuen nd selbst in solchen Gegenden sich entwickle, in denen überhaupt

---

1) Handbuch der historisch-geographischen Pathol. Bd. I. S. 472—491. 1860.
2) Virchow's Handb. der speciellen Path. u. Therap. Bd. III. S. 205.
3) Bull. de l'Acad. de Med. de Paris. 1876. No. 46. p. 1097.

Maismehl nicht zur Nahrung diene. Hirsch bezweifelt geradezu die Existenz solcher Fälle und betont, dass die namentlich von französischen Aerzten vorgebrachten sporadischen Fälle von Pellagra in Gegenden, wo Mais nicht cultivirt wird, sehr dubiös seien und auch eine zum Pellagra gerechnete, in den Irrenanstalten von Rennes und St. Gemes beobachtete Endemie sich graduell wesentlich vom autochthonen Pellagra unterscheidet. Ist Lombroso's Theorie der Aetiologie des Pellagra richtig, so würde die Existenz derartiger Ausnahmefälle wohl zu erklären sein, denn es liegt durchaus kein Hinderniss vor, dass nicht noch ein ähnliches toxisches Princip sich in anderem Material entwickle, welches in chemischer Beziehung den Körnern von Zea Maïs nahe steht, ohne dass dasselbe von der nämlichen Pflanze abstammt. Es liegt die Möglichkeit nahe, dass auch in dem Mehl anderer Getreidearten unter dem Einflusse bestimmter äusserer Bedingungen ein Zersetzungsprocess mit Bildung von eigenthümlichen Stoffen eintritt, deren allmähliche Einführung in den Organismus zu Erscheinungen führt, welche entweder identisch mit denen des Pellagra sind, oder doch grosse Analogien mit demselben zeigen.

Es besteht allerdings, wenn wir einen Blick auf die durch zersetzte Nahrungsmittel entstehenden Vergiftungszustände werfen, ein sehr in die Augen fallender Connex zwischen den Vergiftungserscheinungen und dem Materiale, in welchem die Zersetzung stattgefunden hat. Das so überaus eigenthümliche Krankheitsbild der sogenannten Allantiasis kommt nur zu Stande durch Zersetzung von Wurstmasse bei ungenügender Räucherung und es gibt kein Intoxicationsbild durch alterirte Nahrungsmittel, welche denselben Symptomencomplex in ausgeprägtem Maasse darböte. Das unter bisher noch unerklärten Bedingungen sich in verschiedenen Käsearten entwickelnde, allerdings bis jetzt ebensowenig wie das Wurstgift isolirte Käsegift bedingt stets denselben Complex von Erscheinungen, welche nicht allein weit früher als beim Botulismus auftreten, sondern auch völlig different davon sind, indem sie durchweg den Charakter der Cholera nostras tragen, während jene ja bekannlich eine gewisse Analogie mit den Erscheinungen der Belladonnavergiftung darbieten. Auch die durch Zersetzung von Milch, z. B. nach dem Genusse der sogenannten blauen Milch eintretenden Erkrankungen haben dasselbe Gepräge. Andererseits aber lehrt ein genaueres Studium, dass ein und das nämliche Zersetzungsmaterial auch verschiedenartige Erkrankungsformen herbeiführen kann und zwar, wie leicht nachzuweisen ist, einerseits solche, welche an Wurst-

vergiftung und andererseits solche, die an Käsevergiftung erinnern. Es ist bekannt, dass längere Zeit bei warmem Wetter aufbewahrte Fische, z. B. Schellfische choleraähnliche Erscheinungen hervorzurufen im Stande sind und die Literatur liefert uns hinlänglichen Beweis dafür, dass faule und geräucherte, ja selbst gebratene Fische, insbesondere Häringe gastroenteritische Symptome erzeugen. In gleicher Weise aber erzeugt sich auch in eingesalzenen und geräucherten Fischen ein Gift, welches nach einem sehr langen Intervall Erscheinungen hervorruft, welche gewiss ebenso nahe Verwandtschaft zu denen des Botulismus wie die des Pellagra zum Ergotismus zeigen. Die Vergiftungen durch gesalzene und geräucherte Fische, welche in Russland eine weit bedeutendere Rolle als Todesursache spielten als selbst in Schwaben die Wurstvergiftung, zeigen als Hauptsymptome Trockenheit im Schlunde, hartnäckige Verstopfung, Unvermögen zum Schlucken und Aphonie, wie solche dem Botulismus eigen sind [1]), denen sich allerdings einige andere Erscheinungen, wie die Einziehung der Bauchdecken bis zum Rückgrat beigesellen, um eine differentielle Diagnose zu ermöglichen, für welche sich freilich auch der rapidere Verlauf und das damit im Zusammenhang stehende Zurücktreten der Ernährungsstörungen bei der Intoxication durch geräucherte Fische verwerthen lassen. Wir glauben, dass gerade die Anführung dieses Beispiels genügt, um die Möglichkeit der Bildung eines oder mehrerer der Maisgifte oder ihnen analoger Substanzen in einem nicht von Zea Maïs abstammenden Material als wahrscheinlich erscheinen zu lassen. Mit dem Pellagra hat freilich die in Russland während der Fastenzeit zu beobachtende eigenthümliche Vergiftung durch Salzfische keine Verwandtschaft, aber es ist eine bekannte Thatsache, dass mehr oder minder in Fäulniss übergegangene Fische auch die Haut afficiren. Für das Vorkommen scarlatinöser Ausschläge nach dem Genusse von Fischen liegen aus den letzten Jahren verschiedene englische Beobachtungen vor. Der sogenannte Ichthysmus oder die Intoxication durch giftige Fische der Autoren setzt sich in seinen verschiedenen Formen theilweise zusammen aus Erkrankungen nach dem Genusse wirklich giftiger Fische, theils als solcher in Zersetzung begriffenen Fischfleisches. Eine dieser Formen wird geradezu als exanthematische bezeichnet und charakterisirt sich durch das Auftreten von Urticaria oder anderer meist stark juckender, später manchmal meist abschuppender, vesiculöser oder papulöser, häufiger maculöser Ausschläge, deren begleitende

---

1) Vgl. Husemann, Toxicologie. S. 331.

Erscheinungen in vieler Beziehung an den durch Chinin oder andere Medicamente erzeugten Symptomencomplex beim Auftritt eines Arzneiexanthems erinnern. Wir sind fest überzeugt, dass gerade diese exanthematische Form des Ichthysmus ganz oder im überwiegenden Maasse unter die Kategorie der putriden Intoxication fällt; denn die Mehrzahl der Fische, durch welche die Erkrankungsform bedingt wird, gehört zur Familie der Scomberacei, deren Angehörige sich durch die ausserordentlich grosse Leichtigkeit, in Fäulniss überzugehen, charakterisiren, was namentlich von Thynnus vulgaris, dem gewöhnlichen Thunfische, aber auch von Thynnus Pelamys, der Bonite der tropischen Gegenden gilt, von welcher Morvan berichtet, dass ihr Genuss am ersten Tage nicht schade, wohl aber am zweiten Intoxication bedinge. Wir haben somit in der That in der Zersetzung des Fischfleisches unter dem Einflusse der Fäulniss ein Analogon zu der künstlichen Fermentation des Mais, insofern bei beiden giftige Principien von verschiedener Wirksamkeit, darunter auch eins, welches in besonderer Weise Erscheinungen an der Hautoberfläche bedingt, sich entwickeln. Die Bedingungen, unter denen im faulenden Material das eine oder das andere dieser activen Principien auftritt, verdienen genauer studirt zu werden. Bei den Fischen scheint sowohl die den Darm [1]) als die die Haut afficirende Substanz unter dem Einflusse einer sehr raschen Fäulniss bei hoher Temperatur sich zu bilden, während der nach Art des Wurstgifts wirkende toxische Stoff unter dem Einflusse allmählicher Zersetzung entsteht.

In Bezug auf die Maisgifte scheint das tetanisirende Princip das Product weiter fortgeschrittener Zersetzung zu sein und theilt mit dem Darm und Haut afficirenden des faulenden Fischfleisches die Eigenthümlichkeit, dass hohe Temperaturen zu seiner Erzeugung nothwendig sind.

Von Lombroso und Erba ist die Anwesenheit cryptogamischer Gebilde im Verlaufe der Bildung der giftigen Maisproducte hervorgehoben worden. In wie weit dieselben für die Bildung eines oder des anderen Maisgifts nothwendig und bestimmend sind und ob

---

1) Das durch seine emetokathartische Wirkung ausgezeichnete Käsegift entwickelt sich nicht immer, wie man früher allgemein annahm, in altem, sondern mitunter auch sicher in frischem Käse. Wie wir uns durch Autopsie überzeugten war der giftige Käse, welcher im Mai 1877 in Pyrmont die Erkrankung einer grösseren Anzahl von Personen an choleriformen Erscheinungen veranlasste, vollkommen frisch und unterschied sich in seiner Consistenz und im Aeusseren durchaus nicht von demjenigen sogenannten Handkäse, welcher in Pyrmont gewöhnlich zu Markte gebracht wird.

twa in denjenigen Fermentationsproducten, welche das tetanisirende roduct lieferten, eine bestimmte Art von Schimmelbildung präva-rte, darüber haben wir in Lombroso's Aufsätzen keinen genü-enden Anhalt. Immerhin lässt sich die Möglichkeit einer Einwir-ung eines solchen bestimmten Cryptogams nicht bestreiten, selbst 'enn man es zugeben muss, dass unter dem Einflusse der die Fer-entationsprocesse gewöhnlich begleitenden Pilzbildungen die näm-chen oder doch vollkommen gleich wirkenden Gifte entstehen, elche das sogenannte Penicillium Maïdis producirt. Eine sehr be-eutende Analogie in der Action und in dem chemischen Verhalten er aus dem mit sogenanntem Verderame behafteten Wälschkorn argestellten Präparate mit den Maisproducten von Erba ist nach en Mittheilungen von Lombroso ganz gewiss nicht zu verkennen; ne Entscheidung der Frage, ob die Alterationen identische Pro-ucte liefern, ist freilich erst dann möglich, wenn die Reindarstel-ung der Alkaloide eine vollendete Thatsache ist und damit nicht lein qualitative, sondern auch quantitative toxikologische Unter-ichungen ausführbar sind.

Es gibt übrigens neben dem Verderame noch eine zweite phyto-arasitäre Affection des Mais, auf welche wir hier um so mehr ein-igehen haben, als Lombroso selbst dieses Phytoparasiten gedenkt, eilich in Bezug auf eine andere Graminee, aber mit dem Hinweis uf gewisse Aehnlichkeiten. Wir meinen die als Maismutterkorn, [aïs ergoté, Maïs peladero beschriebene Krankheit, welche, obschon i ihrer Form von Roggenmutterkorn und analogen Bildungen an nderen Gramineen einigermaassen verschieden, doch grosse Ana-ogien mit dem Secale cornutum darbietet. Lombroso gedenkt es Mutterkorns bei der Beschreibung des Maïsins oder, wie er iesen Stoff im Hinblicke auf seine Theorie des Pellagra zu nennen flegt, des Pellagrozeïns, wegen des letzteren und dem sogenannten rgotin zukommenden gleichartigen Geruchs. Letzterer ist bei beiden edoch wahrscheinlich die Folge von Trimethylamin oder diesem hnlichen, leicht flüchtigen Verbindungen, welche für die Wirkung ls vollkommen indifferent bezeichnet werden können. Uebrigens it der Geruch der verschiedenen Maispräparate, wie dies übrigens ombroso auch schon selbst anmerkt, keineswegs immer ein und erselbe. Das uns von Lombroso nachträglich übersandte Oleo-esin aus den Maisembryonen roch entschieden anders als das von rba erhaltene Maïsin und Oleoresin. Welches von diesen drei 'räparaten aber dem Extractum Secalis cornuti in Bezug auf seinen eruch am nächsten steht, darüber sind wir im Zweifel, da bei einer

vergleichenden Prüfung seitens verschiedener Personen bald das, bald jenes Präparat als gleichartiger bezeichnet wurde.

Ballardini hat das Maismutterkorn als indifferent für die Aetiologie des Pellagra erklärt. Ein Zweifel an dieser Angabe wird uns durch die freilich aus älterer Zeit stammenden Beobachtungen über das eigenthümliche Maispellagra von Columbien erweckt. Briefliche Erkundigungen, welche wir in St. Fé di Bogotà einzogen, um zu erfahren, ob die von Roulin[1]) beobachtete Columbische Maiskrankheit, welche derselbe geradezu auf die Bildung von Maismutterkorn zurückführt, noch jetzt existire, sind resultatlos geblieben. Vom Pellagra ist die durch den Mays pelladero nach Roulin hervorgerufene Affection allerdings verschieden, denn es fehlt dabei an allen nervösen Erscheinungen und das hauptsächlichste Phänomen ist bei Menschen und Thieren das Ausfallen der Haare, wozu bei Thieren (Pferden, Mauleseln) Schwäche, namentlich im Hintertheile bemerkbar und vielleicht Folge des geringen Nahrungswerths des Mays pelladero, sich gesellt. Auffallend ist, dass noch gegenwärtig in einzelnen Theilen von Columbia das Federvieh, welches ausschliesslich mit Mais gefüttert wird, der in der That häufig zu einem grossen Theile verdorben ist, durchgängig am Kopfe und Halse die Federn verliert. Man fürchtet in Columbien übrigens faulen Mais nicht; ja man setzt zur Bereitung des Maismehls den Mais vorher einer künstlichen Fermentation aus, die freilich wohl nicht bis zu demjenigen Grade geht, welchem die Maisproducte von Erba ihre Entstehung verdanken.

Lassen wir aber auch die Columbische Maiskrankheit unbeachtet, so können wir doch das Maismutterkorn nach den neuesten Erfahrungen von Estachy[2]) keineswegs als eine unwirksame Substanz bezeichnen. Die wehentreibende Wirkung, welche der Mais ergoté zu Folge diesem Autor in nicht geringerem Grade als Roggenmutterkorn zeigt, findet ihre Bestätigung in dem von Haselbach[3]) beobachteten Verwerfen von 12 Kühen durch kranken Mais als Grünfutter, wobei wohl nicht der auf den Blättern des Mais vorkommende Brandpilz Ustilago Maïdis, sondern das Maismutterkorn im Spiele war.

Die giftige Action des Maismutterkorns, mag dasselbe in sehr grossen Mengen auf einmal oder wiederholt in kleinen Gaben verabreicht worden sein, hat übrigens durchaus nichts Auffallendes,

---

1) Journ. de Chim. médic. V. p. 608. Abgedruckt bei Hirsch, Handbuch der historischen-geographischen Pathologie. Bd. I. S. 488.

2) Bull. gén. de Thérap. 1877. p. 85.

3) Gurlt u. Hertwig's Magazin der Thierheilkd. 1860. S. 211.

da wir wissen, dass das Mutterkorn anderer Gramineen eine dem Roggenmutterkorn analoge Action besitzt. Aus verschiedenen Epidemien der Kriebelkrankheit (O. Th. Heusinger, Roerig, Griepenkerl) wissen wir mit Bestimmtheit, dass das Mutterkorn der Trespe eben so giftig wie das des Roggens ist. Auch in Bezug auf Mutterkorn des Reis und des Weizens finden sich Angaben, welche eine Analogie der Wirkung mit dem Secale cornutum oder dem Mays pelladero von Columbia sicher stellen. Diese Gleichartigkeit der Wirkung des unter dem Namen des Mutterkorn bekannten Dauermyceliums an den verschiedensten Gramineen und vielleicht auch Angehörigen nicht allein der den Gramineen so nahe stehenden Familie der Cyperaceen, sondern auch der Palmen, macht es uns wahrscheinlich, dass wir die Wirkungen dieses Gebildes wohl kaum ganz auf eine durch den Pilz bedingte septische Veränderung der in dem betreffenden degenerirten Samen enthaltenen ursprünglichen Bestandtheile, sondern wenigstens zum Theil dem Pilze selbst zuzuschreiben haben. Die Berechtigung, das Mutterkorn mit dem septischen Processe zu parallelisiren, scheint mir nicht eben sehr gross zu sein. Namentlich was man von rein pathologischem Standpunkte aus für die Existenz einer solchen Verwandtschaft angeführt hat, erscheint uns als vollkommen irrelevant. Die Ansicht ist zuerst von Arnal aufgestellt und später von C. Kadatzki und Ravitsch[1]). Arnal folgerte den septicämischen Charakter der Mutterkornvergiftung aus einer von ihm angeblich dabei beobachteten Schleimhautentzündung sui generis, welche grosse Aehnlichkeit mit dem Typhus habe, wie auch das Intoxicationsbild demjenigen des Typhus nahe stehe und weist auf die Veränderung des Bluts, welches durch Verminderung des Faserstoffgehalts eine Verdünnung erleide, durch welche nach längerem Gebrauche Scorbut erzeugt werde, hin. Was die erstere Analogie betrifft, so kommen allerdings Fälle von Ergotismus vor, deren Gesammtbild eine gewisse Aehnlichkeit mit dem Typhus zeigt, wenn man einen febrilen Zustand mit Durst, Appetitlosigkeit, Zungenbeleg und eine gewisse Beneblung des Sensoriums als typhös bezeichnet. Aber diese Fälle sind so selten, dass eine febrile Form des Ergotismus von einzelnen Epidemiographen geradezu geleugnet wird.[2]) Diarrhoische Erscheinungen sind keineswegs noth-

1) Vgl. die Arbeit von Boreischa in den Arbeiten des pharmakologischen Laboratoriums zu Moskau. I. S. 51.

2) In Reil's Journal für Pharmakodynamik. Bd. I. S. 409 findet sich ein derartiger Fall von Ergotismus beschrieben, in welchem das Krankheitsbild der ersten Tage weit eher auf Rheumatismus acutus als auf Kriebelkrankheit zu

wendige Begleiter des Ergotismus; typhöse Darmgeschwüre hat weder vor noch nach Arnal Jemand gefunden. Die Fluidität des Bluts nach Mutterkornvergiftung und die dunkle Färbung desselben ist zwar Thatsache, aber sie beweist nichts für den septischen Charakter der Mutterkornvergiftung; denn sie kommt bei Vergiftungen vor, welche wahrlich nicht zu den septischen gehören. So z. B. bei der Intoxication durch unser vorzüglichstes Antisepticum, die Carbolsäure, bei welcher die dunkle Farbe und flüssige Beschaffenheit des Bluts geradezu ein Kriterium abgibt, um dieselbe von der Vergiftung mit Kreosot zu unterscheiden. In Hinsicht auf den Scorbut möchten wir zu erwägen anheimstellen, ob nicht die mangelhafte Ernährung und die sonstigen unglücklichen Aussenverhältnisse der meisten Ergotismuskranken mehr Schuld daran sind als das Mutterkorn, wenn überhaupt sich ein solcher Zustand findet, und dass auch andere von dem Verdachte der Sepsis freien Stoffe, z. B. die Natriumverbindungen Tendenz zu Scorbut erzeugen. Wenn Kadatzki und Ravitsch bei ihren Versuchen als Befund der acuten Mutterkornvergiftung Ueberfüllung aller Venen des Körpers so wie auch des Herzens mit dunklem, flüssigem Blute hervorheben, so ist dies nur das Zeichen des Erstickungstodes und für die in Frage stehende Analogie mit Sepsis irrelevant. Wichtiger erscheinen auf den ersten Blick die bei langsamerem Tode bei mikroskopischer Untersuchung des Bluts nach 2 oder 3 Minuten in grosser Anzahl auftretenden garbenartig angeordneten stäbchenförmigen Krystalle, insofern gerade bei Krankheiten, die von Zersetzung des Bluts begleitet sind, ähnliche Bildungen vorkommen, aber man findet dieselben auch, wie Ravitsch selbst hervorhebt, bei Asphyxie und Strychninvergiftung, also unter Verhältnissen, welche doch nicht eben äquivalent den septischen Processen sind. Selbst das von Haudelin[1]) bei Ergotinvergiftung beobachtete Vorkommen von hämorrhagischer Enteritis ist kein vollkommener Beweis für eine Analogie der Sepsis, da wir das nämliche auch bei subcutaner Application verschiedener metal-

---

passen schien. Die von älteren Autoren, z. B. Berends und Neumann angenommenen acuten fieberhaften und chronischen fieberlosen Formen der Kriebelkrankheit existiren allerdings in Wirklichkeit, wenn auch die erstere in letztere sich im Verlaufe der Krankheit umwandelt und kommt die acute febrile Form in einzelnen Epidemien auffallend häufig, in anderen gar nicht vor. In der von Müller in der Neumark 1741—42 beobachteten Epidemie fehlte das Fieber nie und der alte Sennert stellt die Kriebelkrankheit geradezu unter die Rubrik der Fieber.

1) Ein Beitrag zur Kenntniss des Mutterkorns in physiologisch-chemischer Beziehung. Diss. Dorpat 1871.

lischer Gifte resultiren sehen, die zum Theil in ausgezeichneter Weise fäulnisswidrig wirken. So machen z. B. die Arsenikalien ganz ähnliche pathologische Erscheinungen im Darm, als deren wesentliche Grundursache Boreischa eine Ueberfüllung der Venen in der Region des Nervus splanchnicus in Folge der herabgesetzten Herzthätigkeit und des Tonus der Gefässe in dem Gebiete des besagten Nerven nachgewiesen hat. Etwas mehr Bedeutung als diese überaus vagen Analogien hat die von chemischen Gesichtspunkten aus ausgehende Deduction Buchheim's[1]), wonach die von ihm im Mutterkorn angetroffenen Stoffe aus den Bestandtheilen des Roggens und namentlich das Ergotin aus dem Kleber abstammten. Die Beweisführung ist insofern misslungen, als wenigstens für den später von Dragendorff neben dem Ergotin von Buchheim als wirksames Princip des Mutterkorns nachgewiesenen Körper, die Sclerotinsäure, jede Basis zur Ableitung von einem Bestandtheile des Roggens fehlt. Wenn Buchheim die Erwartung ausspricht, dass man aus faulendem Blute vielleicht einen nach Art des Mutterkorns wirkenden Stoff gewinnen möge, so würde es vielleicht näher liegen, die Entstehung eines solchen Körpers bei der künstlichen Fermentation des Mais zu vermuthen. Dass die bisher von Erba erhaltenen Stoffe keine nach Art des Secale cornutum wirkende Substanz einschliessen, geht aus unseren Versuchen in so weit mit Sicherheit hervor, als die dem Ekbolin zugeschriebenen eigenthümlichen Veränderungen am Herzen vollkommen fehlen. Alle diese Facta drängen uns zu der Ansicht, dass wenn das Mutterkorn auch seine Bestandtheile aus denen des Roggens bildet, dennoch die aus letzterem producirten Stoffe zum Theil specifische sind, die eben nur dem Mutterkornpilze angehören, während andere, wie z. B. das Leucin, auch durch den gewöhnlichen Fäulnissprocess hervorgebracht werden.

Wenn wir nach dieser Abschweifung zu dem Kerne der Frage, zu den Beziehungen des faulen Mais zum Pellagra, zurückkehren, so geschieht dies nur, um zu constatiren, dass in der italienischen Literatur in der That Beobachtungen vorliegen, welche bei vorurtheilsfreier Prüfung die Ableitung der Affection von dem Genusse des verdorbenen Mais als sichergestellt erscheinen lassen. Selbst in den Werken der Gegner der Theorie von Lombroso[2]) finden sich Belege für die Richtigkeit oder, wir wollen lieber sagen, die grosse Wahrscheinlichkeit der Theorie. So führt z. B. Lombroso

1) Dieses Archiv. Bd. III. H. 1. S. 1.

2) Sulle cause della Pellagra. Lettera polemica al Prof. Lussana. p. 9.

aus der Schrift Lussana's über das Pellagra zwei Fälle von hoher Beweiskraft an, in denen das eine Mal nach dem Genusse von Mais mit Verderame, das andere Mal nach dem von Mais, welcher in Folge der Lagerung in einem feuchten Raume verdorben war, pellagröse Erscheinungen sich zeigten, die in dem zweiten Falle nach Beseitigung der schädlichen Nahrung wieder verschwanden. In seiner neuesten Schrift [1]) hat Lombroso eine grössere Zahl von Untersuchungen über das Pellagra in einzelnen Gemeinden und Gegenden von Ober- und Mittelitalien seitens der dort angesessenen Aerzte veröffentlicht, welche den Genuss schimmeligen Maisbrods oder verdorbener Polenta vor dem Auftreten des Pellagra in vielen, manchmal in allen beobachteten Fällen constatirten. Eine ausführliche Mittheilung dieser Thatsachen würde uns an diesem Orte zu weit führen.

Wenn man die aus dem putriden Mais erhaltenen Gifte als Ursache des Pellagra und somit auch der einen Haupttheil dieser Affection ausmachenden Dermatose ansieht, so klingt es einigermaassen befremdend, wenn man dieselben seitens einer grösseren Anzahl italienischer Aerzte als ein vorzügliches Medicament gegen Hautkrankheiten empfohlen findet. Man glaubt auf den ersten Blick es mit Homöopathie oder Isopathie zu thun zu haben. Bei genauerer Erwägung findet man freilich, dass auch ohne Beihülfe Hahnemann'scher Hypothesen, man aprioristisch den fraglichen Maispräparaten einen Einfluss auf Dermatosen zuschreiben kann, namentlich hat das Oleoresin in seinen äusseren Eigenschaften manche Aehnlichkeit mit einem von Dermatologen viel gebrauchten Medicamente, dem Theer und seinen Surrogaten. Die günstige Beeinflussung chronischer Exantheme durch Theer und verschiedene andere Hautmittel besteht offenbar in der Production eines irritativen Zustandes an den krankhaft afficirten Partien, in einer substitutiven Action, wie man sich in Frankreich ausgedrückt hat. Eine solche substitutive Wirkung kann bei örtlicher Application nicht allein durch das Oleoresin, sondern auch durch das spirituöse Extract (Maïsin) hervorgebracht werden, denn auch dieses besitzt ganz entschieden eine örtlich irritirende Action. Wir haben uns davon bei unseren Versuchen an Kaninchen regelmässig überzeugen können, indem die Versuchsthiere wiederholt dem durch die Subcutaninjection bedingten Schmerze durch Klagetöne Ausdruck gaben. Ebenso stellte sich

1) Sulle condizioni economico-igieniche dei contadini dell' alta e media Italia.

collaterales Oedem und bei solchen Thieren, welche noch längere Zeit lebten, Abscedirung der Einstichstellen ein. Auch beim inneren Gebrauche des Maïsins liesse sich die Möglichkeit einer Heilung von Hautkrankheiten theoretisch begründen, insofern man voraussetzen könnte, dass die Elimination des betreffenden Stoffes zum Theil durch die Haut erfolgte, wo dann während des Durchgangs die Erfolge des Reizes sich geltend machen können. Es ist übrigens gar nichts Auffallendes, dass Substanzen, welche Hautausschläge hervorrufen, auch solche zu beseitigen im Stande sind; findet sich doch in dem Hauptmittel mancher Aerzte bei Dermatose, dem Arsenik, ein solcher Stoff, der nach dem Zeugnisse nicht homöopathischer Aerzte als Ausdruck chronischer Intoxication Exantheme zu erzeugen im Stande ist. Es würde übrigens nicht schwer sein, im Sinne der heutigen Medicin noch verschiedene graue Theorien über die Beziehungen der Maispräparate zur Therapie der Hautkrankheiten zu entwickeln, doch kommt es uns mehr darauf an, das praktische Interesse zu constatiren, welches man in Italien für die betreffenden Kuren an den Tag gelegt hat und den Stand unserer Kenntnisse über die Effecte der Maismittel, so wie er sich aus zuverlässigen Mittheilungen in der italienischen medicinischen Literatur ergibt, festzustellen, um den Gewinn, welchen die Dermatologie etwa davon zu erwarten hat, nach gründlicher Nachprüfung auch bei uns zu realisiren.

Schon mit den aus dem durch Schimmelbildung verdorbenen Mais gewonnenen Präparaten hat Lombroso therapeutische Versuche bei verschiedenen Dermatosen angestellt, welche eine Wirksamkeit der in Frage stehenden Stoffe nicht verkennen liessen. Sowohl das Oel äusserlich als besonders die Tinctur innerlich bewirkten in verschiedenen Fällen von Psoriasis und Ekzemen Heilung und Besserung. In 15 Fällen dieser Art, welche mit Tinctur behandelt wurden, verzeichnete Lombroso acht Heilungen und fünf beträchtliche Besserungen. Bei sieben mit dem Oel behandelten erfolgte eine Besserung und zwei Heilungen, doch wurden hier Recidive nicht verhütet. Viel weniger schwankend als bei diesen älteren Präparaten stellten sich die Erfolge heraus, welche nicht allein Lombroso sondern auch eine grössere Anzahl italienischer Aerzte mit den Erba'schen Präparaten aus künstlich fermentirtem Mais erzielte.

Der erste italienische Arzt, welcher unter Beifügung von Krankengeschichten für den Nutzen der Maisproducte bei Dermatosen sich aussprach, war Dr. Rossi [1]) von Genua, dessen Beobachtungen wir hier kurz folgen lassen:

1) Il Morgagni. Disp. 1 u. 2. 1875.

1. Pityriasis furfuracea capitis bei einer Frau mit heftigem Hautjucken verbunden. Verordnung innerlich Maistinctur und äusserlich Einreibungen mit einer Salbe aus ranzigem Maisöl und Schweineschmalz. Als nach einigen Tagen die Besserung nicht sehr vorgeschritten war, wurden an Stelle der Salbe Bepinselungen mit Erba's Oleoresin verordnet. Nach wenigen Bepinselungen hörte das Jucken auf und cessirte die Reproduction der Hautschüppchen. Complete Heilung in ca. 20 Tagen. Der Gebrauch der Tinctur verursachte in diesem Falle im Anfange leichte Nausea und Aufstossen.

2. Impetigo capitis. Bei einem 7jährigen Mädchen bildeten sich auf der behaarten Kopfhaut kleine Abscesse, welche sich spontan eröffneten und durch Eintrocknen des ausgetretenen röthlichgelben Eiters zu Krustenbildung über den ganzen Kopf Veranlassung gaben. Verordnung: Maistinctur zu einem Löffel innerlich, äusserlich Bepinselungen mit Oleoresin. Vollständige Heilung nach einem Monat. In den ersten Tagen zeigte das Mädchen allgemeines Unwohlsein, Uebelkeit und ungewöhnliche Hitze im ganzen Körper.

3. Psoriasis nummularis. Eine 35jährige Frau aus einer Familie, in welcher Hautaffectionen wiederholt vorkamen, bekam im Jahre 1870 nach Ablauf einer Cystitis einen weissen Flecken, etwa von der Grösse eines Zehnpfennigstücks am Kinne, welcher sich allmählich vergrösserte und eine rothe Farbe annahm. Aehnliche Flecken entwickelten sich dann auch an Armen und Beinen, während Hände und Rumpf frei blieben. Kaltwasserkuren, Arsen und Schwefelbäder blieben ohne jeden Erfolg. Im April 1874 war das Gesicht fast ganz mit grauweissen Krusten, unter denen Eiter hervortrat, bedeckt, die Nase vergrössert und von zahlreichen kleinen Gefässen durchfurcht, die Unterlippe in eine Kruste verwandelt und nach unten gezogen; Bindehaut stark injicirt, Cilien ausgefallen. Es bestand Ektropium. An den oberen Extremitäten fanden sich zahlreiche weisse Krusten von verschiedener Grösse. An der Vorderfläche des rechten Beines und ebenso am rechten Fusse multiple Geschwüre. Am linken Beine ähnliche Krusten wie im Gesicht. Gleichzeitig bestand leichtes Fieber, Appetitlosigkeit, belegte Zunge und sparsame Urinabsonderung. Rossi verordnete in diesem Falle Oleoresin, wonach stets Brennen im Schlunde und ein leichter Schmerz im Epigastrium entstand, was sich bei der Dosis von 25 Tropfen nach 6 Tagen verlor, doch kehrten diese Erscheinungen bei einer Steigerung der Dosis von über 50 Tropfen stets in verstärktem Maasse und mit Nausea und Unwohlsein begleitet wieder. Gleichzeitig wurden Bepinselungen mit Oleoresin an den kranken Theilen vorgenommen. Nach 4—5 Tagen begannen die Krusten am Arme und namentlich am rechten Arme sich zu exfoliiren und abzufallen, wobei sie eine rothe Hautstelle hinterliessen, die Hyperämie des Gesichts nahm ersichtlich ab und die Kranke erklärte, dass die Spannung der Haut eine bedeutende Verringerung erfahren habe. Nachdem die Patientin am 47. Tage der Kur bis zu der beabsichtigten Maximaldosis (100 Tropfen) gestiegen war, erhielt sie am folgenden Tage einen Löffel voll Maistinctur, wonach starkes Wärmegefühl im Schlunde, leichte Nausea und Aufstossen sich einstellten. Nach 4 Tagen wurde die Tagesgabe auf 2 Löffel erhöht, worauf die Nebener-

scheinungen in noch verstärktem Maasse sich einstellten. Unter dieser Behandlung fielen die Krusten im Gesichte und auf den Wangen nach und nach ab, eine leicht geröthete Stelle hinterlassend. Dasselbe geschah an den Beinen, wo die Geschwüre nun zu vernarben begannen. Weitere Steigerung der Dosis um einen Löffel bewirkte sichtliches Fortschreiten der Besserung. Ende Juli 4 Löffel Maistinctur täglich. Die Besserung ist jetzt so weit fortgeschritten, dass nur an der Unterlippe sich eine kleine Borke findet, die Geschwüre an den Beinen sind geheilt. Rossi wollte bei diesem erstaunlichen Erfolge die Kur fortsetzen, aber die Kranke weigerte sich, weil sie eine noch grössere Wirkung als von den Präparaten des faulen Mais sich von dem Wasser von Lourdes versprach, welches sie zum Baden der kranken Partien benutzte. Aber dieses Wunderwasser bewirkte nur Verschlimmerung, Recidiviren der Krusten und Wiederaufbrechen der Geschwüre und so wurde die Kur mit Maistinctur von Neuem begonnen und nachdem anfangs 2, dann 4 Löffel voll genommen waren, kam es wieder zu bemerkenswerther Besserung und bis auf einen geringen Rest des Leidens in der Regio supraorbitalis und an der Unterlippe erfolgte vollständige Heilung und Herstellung des normalen Verhaltens.

An diese Fälle reiht Lombroso in seiner Schrift über die Maisgifte zunächst einen Fall von Pruritus, welcher ihm durch Professor Lesi mitgetheilt wurde.

Es handelt sich um ein Mädchen vom Lande von 8—10 Jahren, welches mit Eruptionen verschiedener Art bedeckt ist, die theils als Schuppen, theils als Knötchen, theils als Prurigo sich darstellten, der besonders beim Liegen im Bette hervortrat. Das Leiden besteht mehrere Jahre. Verordnung: Maistinctur innerlich und Oleoresin äusserlich. Nach 14 Tagen war die Reinigung der Haut in wunderbarer Weise erfolgt, doch trat durch Saumseligkeit ein Recidiv ein, welchem indess durch eine Wiederholung der Kur rasch abgeholfen wurde. Seit mehreren Monaten Ernährung ausserordentlich gebessert und kein Rückfall.

Nicht ganz so günstig stellten sich die Heilungsresultate in dem folgenden von Pagani in Como beobachteten Falle von Dermatopathie.

Ausgedehnte Psoriasis auf Rumpf und Gliedern bei einem 35-jährigen Manne. Nach dreimonatlicher Behandlung mit Maistinctur keine Besserung, nach weiteren 3 Monaten Rückkehr des Appetits und der Kräfte bei beträchtlicher Besserung der Hautaffection; doch recidivirte die letztere, nachdem 2 Tage die Kur ausgesetzt war. Einreibungen mit einem Linimente aus Oleoresin (1 : 10 Oleum olivarum) bewirkten rasch Abnahme des Hautjuckens und Besserung des Ausschlags, doch trat abermals nach einer grossen Anstrengung nach Verlauf eines Monats ein Rückfall ein. Der Kranke erhielt nun Pellagrozeïn (spirituöses Extract) zu 3—4 Tropfen im Tage, welches jedoch ohne günstige Wirkung blieb und ausserdem unangenehme Nebenerscheinungen, wie Schwäche in den Beinen, Schwindel beim Aufstehen, Leibschmerzen, Aufstossen, Durst, fortwährendes Kältegefühl bei stark geröthetem Urin hervorrief. Man

kehrte deshalb zu dem erwähnten Linimente zurück, welches wieder beträchtliche Besserung bedingte.

Günstige Effecte bei Chloasma und Ekzemen hat Lombroso selbst von dem äusserlichen Gebrauche des Oels gesehen und glaubt, dass auch das Pellagrozeïn und das wässrige Extract bei ersterer Affection von Nutzen sein können. Allen Maispräparaten aber stellt er jede Wirksamkeit bei Chloasmen mit Achromie, bei Atrophie der Haut und bei Ichthyosis in Abrede. In einzelnen Fällen von Psoriasis half die interne Darreichung, während die externe Application sich als schädlich erwies. Um die Effecte bei Chloasma und Ekzem zu charakterisiren, reihen wir folgende Krankengeschichten ein:

1. Akne mit Pityriasis (nach der Diagnose von Professor Gamberini) am Kinn, während der Menstruation sich verschlimmernd. Interne Anwendung von Schwefel und äusserliche von Leberthran waren ohne deutlichen Erfolg. Vom 1. October 1875 an wurde einmal täglich das Oleoresin von Erba eingerieben, und nach den ersten 4 Tagen begann der Ausschlag zu schwinden und waren am 12. Tage keine Spuren mehr davon zu sehen. Einzelne kleine Pusteln, welche später wieder erschienen, verschwanden rasch und ebenso die dunklere Hautfärbung, welche an Stelle der Akne zurückgeblieben war. Während der Einreibung verspürte die Kranke etwas Hautjucken und Leibschmerzen.

2. Eczema pruriginosum am Ellbogen, mehrere Jahre bestehend und unter verschiedenen Kuren nicht geheilt. Dasselbe verschwindet nach sechs Bepinselungen mit Oleoresin vollständig. 6 Monate später ist noch kein Recidiv erfolgt.

3. Chloasma post partum, gleichmässig die ganze Stirn und die Wangen einnehmend. Verschiedene Volksmittel waren vergeblich in Anwendung gezogen. Die Behandlung wurde in der Weise unternommen, dass auf der linken Seite der Stirn das Oleoresin, dagegen auf der rechten ranzig gewordenes Oel aus gesundem Mais aufgepinselt wurde. Nach 3 Tagen war auf der linken Seite der Stirn keine Spur von den Chloasmaflecken zu sehen, während auf der rechten nur eine etwas hellere Färbung des Chloasma sich geltend machte. Die Kranke, welche bei der Behandlung mit dem Oleoresin an der Applicationsstelle leichtes Jucken und Brennen, später Kopfschmerz und die Empfindung eines Reifes um den Kopf bekam und bei welcher am 3. Tage Nausea, Appetitlosigkeit, Schmerz in den Füssen und Ohrensausen aufgetreten waren, welche Erscheinungen sich jedoch nach Anwendung einiger allgemeiner Douchen verloren, weigerte die Fortsetzung der Kur ganz entschieden. Nach einigen Tagen war der mit ranzigem Maisöl bepinselte Fleck an der rechten Seite im alten Glanze wiedergekehrt, während links die Heilung fortbestand. Später gelang es auf dem Wege der Ueberrumpelung noch einen Theil des Flecks durch eine einzige Bepinselung mit Oleoresin complet zu beseitigen. Bei Behandlung des Restes der Affection mit venetianischer Seife war nach 7 Tagen kaum eine merkliche Besserung erreicht.

4. **Chloasma** bei einer scrophulösen Krankenwärterin. Vollstän-
;e Heilung nach 18 Bepinselungen.

5. **Chloasma** fächerförmig auf der Stirn und zwei kleinere auf
ı Palpēbrae; Verschwinden der letzteren nach 9 Bepinselungen.

6. **Eczema impetiginosum** am Kinn und **Chloasma** bei der-
ben Kranken an der Stirn. Nach 2 Bepinselungen Besserung des
zems, nach weiteren 3 vollständige Heilung; Beseitigung des Chloasma
ch 9 Bepinselungen.

Lombroso hat auch zuerst einen Versuch mit der Tinctur des
nstlich fermentirten Mais bei Scabies gemacht und sah nach einigen
nreibungen derselben das Hautjucken schwinden und ebenso in
Stunden viele Vesikeln und Gänge zu Grunde gehen, aber die
trächtliche Irritation der Haut und beginnende Suppuration liessen
n einer Fortsetzung des Versuchs abstehen. Später hat **Tizzoni**
a. O.) unter Mittheilung von Krankengeschichten den Beweis ge-
fert, dass man sowohl mit Maistinctur als mit Oleoresin die in
age stehende parasitäre Hautaffection zu heilen im Stande ist,
rauf wir weiter unten zurückzukommen haben werden. Erfolglos
nnen dagegen die Versuche von **Berganzoli** bei Tinea favosa
nannt werden, welche insofern ein besonderes Interesse darbieten,
il bei beiden von **Berganzoli** behandelten Patienten Kopf-
ımerzen, Diarrhoe, Erbrechen, Röthung des Kopfes und Schwäche
Nebenerscheinungen hervortraten.

Sehr günstige Erfolge hatte **Benazzi** bei der Behandlung von
zema rubrum.

1. Bei einem der Kranken begann das Leiden 1874 an der Ober-
pe, dem Nasenflügelrande und der linken Backe. Unter Behandlung
t milden Mitteln, z. B. Olivenöl u. dgl. verschwand das Hautleiden,
er kehrte bereits in einigen Wochen wieder. Das Exanthem wich
ermals derselben Behandlung, um nach Aussetzen derselben aufs Neue
recidiviren. Nach 2 Jahren begab sich Patientin in die Behandlung
es Specialisten, der sie einer Arsenkur unterwarf und Seebäder ge-
ıuchen liess, jedoch ohne jeden Erfolg; dagegen verschwand das Ekzem
iter im Puerperium, freilich um schon 2 Monate später wieder aufzutreten
d stationär zu werden, ja sich über das ganze Gesicht bis zum behaarten
pfe und Halse auszubreiten. Patientin gebrauchte nun mehrere italieni-
ıe Bäder und unterzog sich allen möglichen empirischen Kuren, so
ss, wie **Benazzi** sich ausdrückt, die ganze Pharmakopoe äusserlich
d innerlich consumirt war, bis im December 1875 **Benazzi** die Mais-
ctur in Anwendung zog, die er anfangs zu einem halben Esslöffel voll
rgens und Abends, später unter allmählicher Steigerung bis zu 5 Ess-
fel pro die reichte. Als letztere Dosis in 14 Tagen erreicht war,
gte sich eine ganz bedeutende Besserung, Abfallen der Krusten und

1) Giornale delle malattie veneree et de la pelle. Aprile 1877.

Cessiren der Exsudation und nach weiteren 14 Tagen war die Affection nur noch auf kleine Partien an der rechten Lippe, an der Nase, am Ohr und am Arcus zygomaticus dexter beschränkt. Gastrische Erscheinungen, Erbrechen, Magenschmerzen in Folge einer wider den Willen des Arztes vorgenommenen Steigerung der Dosis zwangen zum Aussetzen der Kur, welche 10 Tage später mit zwei halben Löffeln wieder aufgenommen wurde. Die Dosis wurde dann wieder auf 3 Löffel gesteigert und 4 Wochen später oder genauer gesagt, 82 Tage nach dem Beginne der Kur, war der letzte Rest des Leidens verschwunden. Ein Recidiv ist seitdem nicht eingetreten.

2. In einem zweiten Falle handelt es sich um Eczema rubrum auf der Dorsalfläche der Hände und der Finger, welches 7 Jahre lang in der Weise bestanden hatte, dass es zeitweilig an einigen Stellen heilte, um dann an einer anderen sich wieder zu entwickeln. Der Beschreibung nach war die Hautaffection sogenanntes Eczema squamosum, welches die Kranke selbst mit Fett und Kataplasmen behandelt hatte. Benazzi gebrauchte zuerst Unguentum saponatum und da dieses und die gleichzeitig innerlich gereichten Eisenpillen in einem Monate keine Besserung herbeigeführt hatte, die Fowler'sche Solution ohne Erfolg. Ebenso örtlich weisses Präcipitat, Calomel und schwache Kalilösung, welche letztere sogar eine Verschlimmerung herbeiführte. Nach 2monatlicher vergeblicher Kur griff Benazzi zur Maistinctur, die anfangs zu einem halben Esslöffel Morgens und Abends gegeben wurde. Eine Erhöhung der Dosis erregte Magenschmerzen und Nausea, doch ertrug die Kranke nach Zusatz von etwas Opiumtinctur 3 Esslöffel voll täglich, bei welcher Dosis stehen geblieben wurde. Gleichzeitig liess Benazzi Bepinselung mit Oleoresin vornehmen. Nach 2 Monaten der Behandlung war der Process sistirt und im 3. geheilt, so dass nur noch rothe Flecken und wenige Randschuppen vorhanden waren. Nach weiteren 25 Tagen war die Hand in vollständig physiologischem Zustande. Ein Recidiv ist nicht erfolgt.

Endlich hat uns noch eine ausführliche Mittheilung über die erfolgreiche Anwendung der Maistinctur durch Generali und Fattoni in Modena in einem Falle von Prurigo universalis vorgelegen, in welchem zwar nicht complete Heilung, aber doch eine ausserordentliche Besserung herbeigeführt wurde, namentlich wurden die lästigen Recrudescenzen in Bezug auf Intensität und Dauer herabgesetzt. Eine auffallende Wirkung schien die von December bis März anfangs zu 8,0, später als Nausea danach eintrat zu 6,0 und 4,0 gebrauchte Tinctur auf die Desquamation zu haben, welche dadurch in erheblichem Maasse gesteigert wurde.

Benazzi erwähnt in seiner oben genannten Mittheilung über die Heilwirkung der Maispräparate in rebellischen Fällen von Eczema rubrum noch verschiedene italienische Aerzte, wie Scarenzio, Ferri, Ferrario, Michetti und Zambon, welche die Heilwirkung der Maistinctur bei Psoriasis, Eczema impetiginosum und Ec-

thyma verbürgen, doch haben uns weder die Originale noch ausführlichere Auszüge der betreffenden Publicationen zu Gebote gestanden. Indessen genügen die ausführlicher besprochenen Fälle unseres Erachtens vollständig, um den Maispräparaten eine gewisse Bedeutung für die Therapie einzelner parasitärer und nicht parasitärer Hautaffectionen zuzusprechen. Gerade in Bezug auf erstere dürften dieselben eine weitere Beachtung verdienen. So war in einzelnen Fällen von Pityriasis versicolor der Erfolg in Lombroso's eigenen Versuchen ein höchst brillanter; die Zeit der Beseitigung eine so kurze, dass sich kaum die Effecte des Sublimat und der Veratrumtinctur damit messen können.

In Hinsicht auf die zuerst von Tizzoni versuchte Behandlung der Scabies müssen wir hervorheben, dass Oleoresina Maïdis putridae als milbentödtendes Mittel sich über die besten Antiscabiosa, den Perubalsam und den Storax, stellt. Bei directem Contact mit dem Oleoresin geht der Sarcoptes scabiei bereits in 15 Minuten zu Grunde, während nach den Untersuchungen Burchard's und von Pastau's Perubalsam und Storax dies Resultat erst in 20—30, bisweilen erst in 40 Minuten haben. Rationell begründet ist daher Tizzoni's Verwendung des Oleoresins ganz gewiss und es fragt sich nur, ob wir Grund haben, bestimmter Vorzüge wegen das Oleoresin an Stelle unserer, wie die Hospitalerfahrung täglich zeigt, vollkommen zur sicheren Beseitigung der Scabies ausreichenden beiden ziemlich gleichwerthigen Balsame zu setzen. Für die Privatpraxis möchte ich diese Frage verneinen, denn wir würden, nachdem wir die echt aromatischen und wohlriechenden Behandlungsweisen kennen gelernt haben, mit der Einführung des Oleoresins einen Rückschritt machen, denn das letztere besitzt, wie bereits hervorgehoben wurde, einen keineswegs angenehmen Geruch. Für die Hospitalpraxis würde dies weniger in Betracht kommen, vorausgesetzt, dass die Kur mit dem Oleoresin bei gleicher Schnelligkeit der Heilung billiger zu stehen käme. Wird die Behandlung in derjenigen Manier vorgenommen, wie sie Tizzoni in Pisa ausführen liess, so kommt die Kur bei dem relativ langen Aufenthalte der Kranken im Hospital entschieden zu theuer zu stehen, aber es ist uns nicht zweifelhaft, dass man etwas weniger Seifenbäder nöthig hat und dass man die einzelnen Phasen der Kur in kürzere Zeitabschnitte zusammendrängen kann. Jedenfalls würde in dem keineswegs unmöglichen Falle, dass Storax und Perubalsam eine bedeutende Preissteigerung erführen, das Oleoresin von Erba ins Auge gefasst werden müssen. Bei jedem Mangel eigener Erfahrung vermögen wir auch nicht zu entscheiden, ob bei kräftigerer

Anwendung des Oleoresins, wie sie eine Schnellkur erfordert, die Hautreizung eine so intensive wird, dass man, wie dies Lombroso bei seinem ersten Versuche that, lieber von der Kur abstrahirt.

Dass vielleicht noch einige andere phytoparasitäre Hautaffectionen durch das Oleoresin günstig modificirt werden, obschon es sich bei der schwersten, der Tinea favosa, nicht bewährte, dürfte wohl anzunehmen sein.

Was die nichtparasitären Hautaffectionen anlangt, so stehen Ekzeme unter den als durch Maispräparate geheilt verbürgten Affectionen obenan. Wenn wir die betreffenden Krankengeschichten aufmerksam betrachten, so kann uns nicht entgehen, dass bis zur Heilung, sei es unter dem ausschliesslichen Gebrauche der Tinctur innerlich, sei unter der combinirten Behandlung mit Tinctur innerlich und Oleoresin äusserlich, stets Monate vergehen, ein Umstand, welcher in der Hospitalpraxis, wo man rascher zur Heilung zu kommen wünscht, in der Regel davon abhalten wird, die Maispräparate in erster Linie anzuwenden. Hier würden dieselben mehr der poliklinischen und privatärztlichen Behandlung zufallen. Man darf nicht vergessen, dass in einzelnen der italienischen Fälle der ganze Heilapparat wider Ekzem so zu sagen, das Hebra'sche Lieblingsmittel, Unguentum, diachylon nicht ausgenommen, erfolglos in Gebrauch gezogen war.

In zweiter Linie kommt die Psoriasis, bezüglich welcher alles dasjenige gilt, was wir hinsichtlich des chronischen Ekzems gesagt haben, nur mit der Ausnahme, dass hier in manchen Fällen Recidive nicht verhütet wurden. Weiter würden Pityriasis simplex und Prurigo, dieser Crux medicorum et aegrotorum als Dermatopathien zu bezeichnen sein, in denen sich die versuchsweise Anwendung der Maispräparate rechtfertigen würde. Wir glauben die Aufmerksamkeit der deutschen Pharmakologen auf die Präparate um so mehr lenken zu müssen, als wenigstens in einem in der Göttinger Poliklinik behandelten Falle von Ekzem des Gesichts unter dem Gebrauche von Oleoresin in nicht ganz 14 Tagen Heilung erfolgte. In einem Falle von Ekzem und ebenso in einem solchen von Psoriasis, bei welchem im hiesigen E. A. Hospitale versuchsweise die Maispräparate in Anwendung gebracht wurden, musste, nachdem in 8 Tagen keine erheblichen Veränderungen zum Bessern eingetreten waren, die Kur auf den Wunsch der Patienten mit anderen rascher wirkenden Behandlungsweisen vertauscht werden. Nebenerscheinungen wurden während des internen Gebrauchs der Tinctur nicht beobachtet.

X.

us dem pharmakologischen Institut an der Universität zu Budapest.

Die chronische Silbervergiftung.

Von

Dr. Aladár v. Rózsahegzi,

Assistent an der Lehrkanzel der öffentlichen Hygiene.

Bei den, aus Anlass der toxikologischen Vorlesungen des Hrn. rof. Coloman Balogh, mit Silbernitrat vergifteten Thieren fanden ir oft vollkommen entwickelte Lungenentzündung. In Folge dessen ellte ich — der Aufforderung des Hrn. Prof. Balogh Folge leiend — Untersuchungen an, um über die Wirkung der Silberpräarate auf den thierischen Organismus Aufklärung zu erhalten.

Die chronische Silbervergiftung studirte bisher blos Bogos›wsky[1]) experimentell. Er injicirte von unterschwefligsaurem Silberatron täglich 0,01—0,1 Grm. unter die Haut, resp. 0,01—0,5 Grm. ı den Magen von Kaninchen, worauf der Tod nach insgesammt ,12—3,01 Grm. binnen 40—46 Tagen eintrat. Von Silberpeptonat nd -Albuminat verursachten durchschnittlich 4,0 Grm. (0,05—0,5 rm. pro die) den Tod in 43 Tagen, während von salpetersaurem ilber, bei täglichen Dosen von 0,05—0,5 Grm., zum tödtlichen Ausange 6,28 Grm. nöthig waren. In der Leiche fanden sich an der chleimhaut der Respirations- und Verdauungsorgane, sowohl bei ınerlicher als bei subcutaner Application der Silberpräparate — atarrh, in der Leber und den Nieren fettige, im Herz und in den brigen quergestreiften Muskeln körnige Degeneration, allgemeine trophie des Fettgewebes, allgemeine Blutstauung, als deren Folge ıweilen hydropische Ergüsse in den serösen Höhlen der Brustfelle

1) Arch. f. path. Anat. Bd. XLVI. S. 409 und Schmidt's Jahrbücher. Bd. 143. 284.

und des Herzbeutels auftraten. Mitunter litt vor dem Tode auch das Rückenmark, so dass die Harnblase bedeutend ausgedehnt gefunden wurde. Die venöse Stase schreibt Bogoslowsky der Veränderung des Herzens zu, den Katarrh hingegen und die Verfettungen jener des Blutes. Nach Einwirkung der angewandten Silbersalze werden nämlich die Blutkörperchen blasser, eckig oder länglich, in ihnen treten Körnchen auf, während der Blutfarbstoff die Zellen verlässt, im Plasma sich in Hämatin und später in einen gelben Farbstoff umwandelt; aus diesem letzteren Umstande meint Bogoslowsky die Steigerung der Gallensecretion erklären zu können. Ausserdem fiel die Temperatur um einige Zehntelgrade; die Harnmenge war geringer, das specifische Gewicht des Harnes hingegen gestiegen; Koth wurde in grösserer Menge und von dunklerer Farbe entleert. —

Huet[1]) gab Ratten 1—2, später 5—6 Mgrm. Silbernitrat pro die mit Brod und Zucker. Das eine Thier starb nach 4 Monaten eines zufälligen Todes, das zweite im 6. Monate an Bronchopneumonie, welche Huet als von der Silberbehandlung unabhängig betrachtet. Das dritte Thier wurde nach einem Jahre getödtet, das vierte endlich starb im 14. Monate an Krämpfen, die von der Application des Silbers ebenfalls unabhängig zu sein schienen.

Nach L. Hermann[2]) verliefe die chronische Silbervergiftung ohne Functionsstörungen und bestände ausschliesslich in der Verfärbung der Haut; Bresgen[3]) beschrieb jedoch einen Fall, wo bei einem Individuum, das sich Haupt- und Barthaar Jahre hindurch mit concentrirter Lösung des salpetersauren Silbers gefärbt hatte, allgemeine Abgeschlagenheit, Eingenommensein des Kopfes, Gedächtnissschwäche, mit Ohrensausen verbundene Schwerhörigkeit und — als Folge von Krampf der Augenmuskeln — Gesichtsstörungen eintraten, die nach Aussetzen des Färbemittels schnell sich besserten.

Ausser diesen Mittheilungen erstrecken sich unsere Kenntnisse über die chronische Silbervergiftung nur noch auf eine Anzahl von mehr weniger genau beschriebenen Fällen der Argyrie.

Meine Versuche stellte ich an Kaninchen ausschliesslich mit chemisch reinem Silbernitrat (Argent. nitr. bicrystallisat.) an, welches ich, zur Vermeidung der ätzenden Localwirkung in möglichst verdünnten Lösungen — mit Ausnahme einiger subcutanen Injectionen

1) Schmidt's Jahrbücher. Bd. 161. S. 15. 1874.
2) Lehrb. d. exper. Toxicologie. Berlin 1874. S. 211.
3) Schmidt's Jahrbücher. Bd. 162. S. 121. 1874.

— in den Magen brachte. — Da ich hauptsächlich auf die relative Grösse der Tagesgaben mein Augenmerk richtete: ging ich bei Anfertigung der Lösungen — damit diese auch leicht zu handhaben seien — folgendermaassen vor. Zuerst bestimmte ich das Gewicht des Versuchsthieres, berechnete hieraus jene absolute Menge des Silbersalzes, welche der beabsichtigten relativen Menge entsprach, nahm selbe 5—10 mal und löste sie in eben so vielmal 10 C.-Ctm. destillirten Wassers. Von den so erhaltenen Lösungen — die fortwährend an finsterem Orte in wohlverschlossenen Flaschen gehalten wurden — brauchte ich täglich blos 10 C.-Ctm. in eine genau graduirte Spritze zu saugen, um diese Dose dann durch einen elastischen Katheter in den Magen zu führen. Bei den Versuchen mit anderen Lösungen bestimmte ich die Dosen nachträglich durch Berechnung. — Um die Reinheit meiner Versuche zu bewahren, bediente ich mich bei denselben ausschliesslich neuer Instrumente, welche während dieser Zeit mit keiner anderen Substanz in Berührung kamen. —

Auf der beigefügten Tabelle (s. S. 298 u. 299) habe ich die Zahlenwerthe meiner Versuche übersichtlich zusammengestellt. Zu ihrer Erklärung sei nur noch erwähnt, dass ich bei Berechnung der relativen Werthe der Tages- und Gesammtgaben das ursprüngliche Körpergewicht zur Grundlage nahm; das Gewicht der einzelnen Organe hingegen wurde mit dem Gewichte der Leiche verglichen. —

Das Bild der Vergiftung war dort, wo sich überhaupt eine Wirkung einstellte, höchst übereinstimmend. Die Thiere magerten sichtlich ab; die Störungen der Respiration, der Herzaction und der Ausscheidungen traten jedoch erst in den letzten Tagen, oft erst in den letzten Stunden auf, und die Thiere fielen vollkommen entkräftet zur Seite, worauf sie nach einige Stunden andauernder Dyspnoe und geringgradigen Convulsionen starben. —

Da es mein Zweck war die Grenze zwischen der acuten und chronischen Vergiftung zu ermitteln: war ich — wie schon bei der Anfertigung der Lösungen erwähnt — besonders auf die relative Grösse der Tagesgaben bedacht. Ein Vergleich der hierhergehörigen Versuche I—VII und X zeigt uns eine ziemliche Uebereinstimmung der relativen Tagesgabe (0,001 — 0,070 Grm. $AgNO_3$) und der Lebensdauer; dieselben stehen miteinander in umgekehrtem Verhältnisse. Die Versuche I, III und IV bilden jedoch eine Ausnahme. Den III. mit dem II. vergleichend — in beiden war der Versuch durch eine längere Pause unterbrochen — lebte das Thier III bei grösserer Dose länger, als das II. bei kleinerer. Die Thiere I und IV zeigten hin-

wieder kaum eine Wirkung. Diese Differenzen sind in erster Reihe dem Geschlechte, hernach dem Alter der Thiere zuzuschreiben.

Dieselben Versuche nach der Gesammtgrösse der Tagesdosen vergleichend ergibt sich folgende Reihe:

Versuch.	Gesammttagesdosen.	Tag des Todes.
II	0,063 Grm.	22
I	0,010—0,110 Grm.	(13)[1]
III	0,178 Grm.	34
VI	0,230 „	8
IV	0,345 „	(42)
VII	0,396 „	3
X	0,343 „	2
V	0,480 „	16

laut welcher zwischen der Gesammttagesgabe und der Lebensdauer gar kein Verhältniss ersichtlich ist. Geschlecht und Alter stören auch hier die Reihenfolge wie bei den relativen Tagesgaben.

Sehr nahe liegt die Vermuthung, dass das Eintreffen des Todes von der Einverleibung einer gewissen Quantität des Giftes abhängig ist; dieser Zeitpunkt aber wird bei kleinen Tagesgaben später erreicht werden als bei grossen. Wenn wir die Versuche I—VIII und X auf diese Weise zusammenstellen, erhalten wir folgende Reihe:

Versuch.	Absolute Gesammtgabe.	Relative Menge der Gesammtgabe.	Tag des Todes.
X	0,434 Grm.	0,070 Grm.	2
II	0,693 „	0,110 „	22
VII	0,792 „	0,120 „	3
I	0,880 „	0,124 „	(13)
VI	1,610 „	0,350 „	8
VIII	2,772 „	0,295 „	19
III	3,916 „	0,440 „	34
IV	5,175 „	0,450 „	(42)
V	6,200 „	0,517 „	16

worin wir zwischen der absoluten und relativen Menge der Gesammtgabe, mit Ausnahme der Versuche VI und VIII, welche in der dritten Rubrik umzuwechseln wären, eine vollkommene Uebereinstimmung finden. Jedoch ist weder zwischen der absoluten noch der relativen Gesammtgabe einerseits, und der Lebensdauer andererseits ein ständiges Verhältniss zu erkennen, so dass wir den Eintritt des Todes als von der Gesammtgabe unabhängig erachten müssen.

Da bei den in Rede befindlichen Versuchen die erste Einwir-

1) Intra parenthesim führen wir diejenigen Versuche an, welche nicht tödtlich endigten.

kung auf den Magen geschah: ist auch der Concentrationsgrad der angewandten Lösungen nicht zu vernachlässigen. Die Vergleichung dieses mit der Lebensdauer liefert uns auch keine fortlaufende Reihe, obwohl dennoch die schnellere Vergiftung den concentrirteren Lösungen zukommt, und zwar:

Versuch.	Concentrationsgrad der Lösung.	Relative Tagesgabe.	Tag des Todes.
II	0,63 pCt.	0,010 Grm.	22
I	1,00 „	0,001—0,015 „	(13)
III	1,78 „	0,020 „	34
VIII	1,98—3,96 „	0,021—0,060 „	19
VI	2,30 „	0,050 „	8
IV	3,45 „	0,030 „	(42) [Körpergew. 1150 Grm.].
VII	3,96 „	0,060 „	3
X	4,34 „	0,070 „	2
V	4,80 „	0,040 „	16 [Körpergew. 1200 Grm.].

Da jedoch nach der Bereitungsart der angewandten Lösungen in concentrirteren Solutionen zugleich grössere relative Dosen eingeführt wurden: ist die scheinbar von dem Concentrationsgrad der Lösung abhängige Wirkung eigentlich der relativen Grösse der Tagesgabe zuzuschreiben. Das bei der Besprechung der letzteren von dem Alter (= Körpergewicht) der Thiere Gesagte ist auch hier zu erkennen: die eingeklammerten Zahlen erweisen nämlich, dass die Reihenfolge eben durch die grössten Thiere gestört wurde. Innerhalb obiger Grenzen (0,63—4,80 pCt.) kann man demnach den Concentrationsgrad der Lösungen vernachlässigen. —

Anders verhält es sich bei subcutanen Injectionen. Die Versuche XI und XII zeigen nämlich in allen bisher besprochenen Einzelheiten ungünstigere Verhältnisse, als die Versuche mit Anwendung per os; die Dosen sind insgesammt kleiner, trotzdem gingen die Thiere in kürzerer Zeit zu Grunde. Der Concentrationsgrad der subcutan injicirten Lösungen war jedoch relativ ein hoher, weshalb ich geneigt bin den ungünstigeren Ausgang dieser zwei Versuche eben diesem Umstande zuzuschreiben, worin mich noch jene augenscheinliche entzündliche Reaction bestärkt, welche bei beiden Thieren im subcutanen Bindegewebe, ausgehend von der Applicationsstelle, ziemlich ausgebreitet zu beobachten war. —

Laut all dem Gesagten ist der Ausgang der Vergiftung von der relativen Grösse der Tagesgabe abhängig. Aeltere und männliche Thiere vertragen grössere relative Gaben, als jüngere und weibliche. Die Gesammttagesgaben und die absolute, als auch die relative Grösse der einverleibten Gesammtgabe, ebenso der Concen-

Cessiren der Exsudation und nach weiteren 14 Tagen war die Affection nur noch auf kleine Partien an der rechten Lippe, an der Nase, am Ohr und am Arcus zygomaticus dexter beschränkt. Gastrische Erscheinungen, Erbrechen, Magenschmerzen in Folge einer wider den Willen des Arztes vorgenommenen Steigerung der Dosis zwangen zum Aussetzen der Kur, welche 10 Tage später mit zwei halben Löffeln wieder aufgenommen wurde. Die Dosis wurde dann wieder auf 3 Löffel gesteigert und 4 Wochen später oder genauer gesagt, 82 Tage nach dem Beginne der Kur, war der letzte Rest des Leidens verschwunden. Ein Recidiv ist seitdem nicht eingetreten.

2. In einem zweiten Falle handelt es sich um Eczema rubrum auf der Dorsalfläche der Hände und der Finger, welches 7 Jahre lang in der Weise bestanden hatte, dass es zeitweilig an einigen Stellen heilte, um dann an einer anderen sich wieder zu entwickeln. Der Beschreibung nach war die Hautaffection sogenanntes Eczema squamosum, welches die Kranke selbst mit Fett und Kataplasmen behandelt hatte. Benazzi gebrauchte zuerst Unguentum saponatum und da dieses und die gleichzeitig innerlich gereichten Eisenpillen in einem Monate keine Besserung herbeigeführt hatte, die Fowler'sche Solution ohne Erfolg. Ebenso örtlich weisses Präcipitat, Calomel und schwache Kalilösung, welche letztere sogar eine Verschlimmerung herbeiführte. Nach 2 monatlicher vergeblicher Kur griff Benazzi zur Maistinctur, die anfangs zu einem halben Esslöffel Morgens und Abends gegeben wurde. Eine Erhöhung der Dosis erregte Magenschmerzen und Nausea, doch ertrug die Kranke nach Zusatz von etwas Opiumtinctur 3 Esslöffel voll täglich, bei welcher Dosis stehen geblieben wurde. Gleichzeitig liess Benazzi Bepinselung mit Oleoresin vornehmen. Nach 2 Monaten der Behandlung war der Process sistirt und im 3. geheilt, so dass nur noch rothe Flecken und wenige Randschuppen vorhanden waren. Nach weiteren 25 Tagen war die Hand in vollständig physiologischem Zustande. Ein Recidiv ist nicht erfolgt.

Endlich hat uns noch eine ausführliche Mittheilung über die erfolgreiche Anwendung der Maistinctur durch Generali und Fattoni in Modena in einem Falle von Prurigo universalis vorgelegen, in welchem zwar nicht complete Heilung, aber doch eine ausserordentliche Besserung herbeigeführt wurde, namentlich wurden die lästigen Recrudescenzen in Bezug auf Intensität und Dauer herabgesetzt. Eine auffallende Wirkung schien die von December bis März anfangs zu 8,0, später als Nausea danach eintrat zu 6,0 und 4,0 gebrauchte Tinctur auf die Desquamation zu haben, welche dadurch in erheblichem Maasse gesteigert wurde.

Benazzi erwähnt in seiner oben genannten Mittheilung über die Heilwirkung der Maispräparate in rebellischen Fällen von Eczema rubrum noch verschiedene italienische Aerzte, wie Scarenzio, Ferri, Ferrario, Michetti und Zambon, welche die Heilwirkung der Maistinctur bei Psoriasis, Eczema impetiginosum und Ec-

thyma verbürgen, doch haben uns weder die Originale noch ausführlichere Auszüge der betreffenden Publicationen zu Gebote gestanden. Indessen genügen die ausführlicher besprochenen Fälle unseres Erachtens vollständig, um den Maispräparaten eine gewisse Bedeutung für die Therapie einzelner parasitärer und nicht parasitärer Hautaffectionen zuzusprechen. Gerade in Bezug auf erstere dürften dieselben eine weitere Beachtung verdienen. So war in einzelnen Fällen von Pityriasis versicolor der Erfolg in Lombroso's eigenen Versuchen ein höchst brillanter; die Zeit der Beseitigung eine so kurze, dass sich kaum die Effecte des Sublimat und der Veratrumtinctur damit messen können.

In Hinsicht auf die zuerst von Tizzoni versuchte Behandlung der Scabies müssen wir hervorheben, dass Oleoresina Maïdis putridae als milbentödtendes Mittel sich über die besten Antiscabiosa, den Perubalsam und den Storax, stellt. Bei directem Contact mit dem Oleoresin geht der Sarcoptes scabiei bereits in 15 Minuten zu Grunde, während nach den Untersuchungen Burchard's und von Pastau's Perubalsam und Storax dies Resultat erst in 20—30, bisweilen erst in 40 Minuten haben. Rationell begründet ist daher Tizzoni's Verwendung des Oleoresins ganz gewiss und es fragt sich nur, ob wir Grund haben, bestimmter Vorzüge wegen das Oleoresin an Stelle unserer, wie die Hospitalerfahrung täglich zeigt, vollkommen zur sicheren Beseitigung der Scabies ausreichenden beiden ziemlich gleichwerthigen Balsame zu setzen. Für die Privatpraxis möchte ich diese Frage verneinen, denn wir würden, nachdem wir die echt aromatischen und wohlriechenden Behandlungsweisen kennen gelernt haben, mit der Einführung des Oleoresins einen Rückschritt machen, denn das letztere besitzt, wie bereits hervorgehoben wurde, einen keineswegs angenehmen Geruch. Für die Hospitalpraxis würde dies weniger in Betracht kommen, vorausgesetzt, dass die Kur mit dem Oleoresin bei gleicher Schnelligkeit der Heilung billiger zu stehen käme. Wird die Behandlung in derjenigen Manier vorgenommen, wie sie Tizzoni in Pisa ausführen liess, so kommt die Kur bei dem relativ langen Aufenthalte der Kranken im Hospital entschieden zu theuer zu stehen, aber es ist uns nicht zweifelhaft, dass man etwas weniger Seifenbäder nöthig hat und dass man die einzelnen Phasen der Kur in kürzere Zeitabschnitte zusammendrängen kann. Jedenfalls würde in dem keineswegs unmöglichen Falle, dass Storax und Perubalsam eine bedeutende Preissteigerung erführen, das Oleoresin von Erba ins Auge gefasst werden müssen. Bei jedem Mangel eigener Erfahrung vermögen wir auch nicht zu entscheiden, ob bei kräftigerer

Anwendung des Oleoresins, wie sie eine Schnellkur erfordert, die Hautreizung eine so intensive wird, dass man, wie dies Lombroso bei seinem ersten Versuche that, lieber von der Kur abstrahirt.

Dass vielleicht noch einige andere phytoparasitäre Hautaffectionen durch das Oleoresin günstig modificirt werden, obschon es sich bei der schwersten, der Tinea favosa, nicht bewährte, dürfte wohl anzunehmen sein.

Was die nichtparasitären Hautaffectionen anlangt, so stehen Ekzeme unter den als durch Maispräparate geheilt verbürgten Affectionen obenan. Wenn wir die betreffenden Krankengeschichten aufmerksam betrachten, so kann uns nicht entgehen, dass bis zur Heilung, sei es unter dem ausschliesslichen Gebrauche der Tinctur innerlich, sei unter der combinirten Behandlung mit Tinctur innerlich und Oleoresin äusserlich, stets Monate vergehen, ein Umstand, welcher in der Hospitalpraxis, wo man rascher zur Heilung zu kommen wünscht, in der Regel davon abhalten wird, die Maispräparate in erster Linie anzuwenden. Hier würden dieselben mehr der poliklinischen und privatärztlichen Behandlung zufallen. Man darf nicht vergessen, dass in einzelnen der italienischen Fälle der ganze Heilapparat wider Ekzem so zu sagen, das Hebra'sche Lieblingsmittel, Unguentum, diachylon nicht ausgenommen, erfolglos in Gebrauch gezogen war.

In zweiter Linie kommt die Psoriasis, bezüglich welcher alles dasjenige gilt, was wir hinsichtlich des chronischen Ekzems gesagt haben, nur mit der Ausnahme, dass hier in manchen Fällen Recidive nicht verhütet wurden. Weiter würden Pityriasis simplex und Prurigo, dieser Crux medicorum et aegrotorum als Dermatopathien zu bezeichnen sein, in denen sich die versuchsweise Anwendung der Maispräparate rechtfertigen würde. Wir glauben die Aufmerksamkeit der deutschen Pharmakologen auf die Präparate um so mehr lenken zu müssen, als wenigstens in einem in der Göttinger Poliklinik behandelten Falle von Ekzem des Gesichts unter dem Gebrauche von Oleoresin in nicht ganz 14 Tagen Heilung erfolgte. In einem Falle von Ekzem und ebenso in einem solchen von Psoriasis, bei welchem im hiesigen E. A. Hospitale versuchsweise die Maispräparate in Anwendung gebracht wurden, musste, nachdem in 8 Tagen keine erheblichen Veränderungen zum Bessern eingetreten waren, die Kur auf den Wunsch der Patienten mit anderen rascher wirkenden Behandlungsweisen vertauscht werden. Nebenerscheinungen wurden während des internen Gebrauchs der Tinctur nicht beobachtet.

X.

Aus dem pharmakologischen Institut an der Universität zu Budapest.

Die chronische Silbervergiftung.

Von

Dr. Aladár v. Rózsahegzi,
Assistent an der Lehrkanzel der öffentlichen Hygiene.

Bei den, aus Anlass der toxikologischen Vorlesungen des Hrn. Prof. Coloman Balogh, mit Silbernitrat vergifteten Thieren fanden wir oft vollkommen entwickelte Lungenentzündung. In Folge dessen stellte ich — der Aufforderung des Hrn. Prof. Balogh Folge leistend — Untersuchungen an, um über die Wirkung der Silberpräparate auf den thierischen Organismus Aufklärung zu erhalten.

Die chronische Silbervergiftung studirte bisher blos Bogoslowsky [1]) experimentell. Er injicirte von unterschwefligsaurem Silbernatron täglich 0,01—0,1 Grm. unter die Haut, resp. 0,01—0,5 Grm. in den Magen von Kaninchen, worauf der Tod nach insgesammt 2,12—3,01 Grm. binnen 40—46 Tagen eintrat. Von Silberpeptonat und -Albuminat verursachten durchschnittlich 4,0 Grm. (0,05 — 0,5 Grm. pro die) den Tod in 43 Tagen, während von salpetersaurem Silber, bei täglichen Dosen von 0,05—0,5 Grm., zum tödtlichen Ausgange 6,28 Grm. nöthig waren. In der Leiche fanden sich an der Schleimhaut der Respirations- und Verdauungsorgane, sowohl bei innerlicher als bei subcutaner Application der Silberpräparate — Katarrh, in der Leber und den Nieren fettige, im Herz und in den übrigen quergestreiften Muskeln körnige Degeneration, allgemeine Atrophie des Fettgewebes, allgemeine Blutstauung, als deren Folge zuweilen hydropische Ergüsse in den serösen Höhlen der Brustfelle

1) Arch. f. path. Anat. Bd. XLVI. S. 409 und Schmidt's Jahrbücher. Bd. 143. S. 284.

und des Herzbeutels auftraten. Mitunter litt vor dem Tode auch das Rückenmark, so dass die Harnblase bedeutend ausgedehnt gefunden wurde. Die venöse Stase schreibt Bogoslowsky der Veränderung des Herzens zu, den Katarrh hingegen und die Verfettungen jener des Blutes. Nach Einwirkung der angewandten Silbersalze werden nämlich die Blutkörperchen blasser, eckig oder länglich, in ihnen treten Körnchen auf, während der Blutfarbstoff die Zellen verlässt, im Plasma sich in Hämatin und später in einen gelben Farbstoff umwandelt; aus diesem letzteren Umstande meint Bogoslowsky die Steigerung der Gallensecretion erklären zu können. Ausserdem fiel die Temperatur um einige Zehntelgrade; die Harnmenge war geringer, das specifische Gewicht des Harnes hingegen gestiegen; Koth wurde in grösserer Menge und von dunklerer Farbe entleert. —

Huet[1]) gab Ratten 1—2, später 5—6 Mgrm. Silbernitrat pro die mit Brod und Zucker. Das eine Thier starb nach 4 Monaten eines zufälligen Todes, das zweite im 6. Monate an Bronchopneumonie, welche Huet als von der Silberbehandlung unabhängig betrachtet. Das dritte Thier wurde nach einem Jahre getödtet, das vierte endlich starb im 14. Monate an Krämpfen, die von der Application des Silbers ebenfalls unabhängig zu sein schienen.

Nach L. Hermann[2]) verliefe die chronische Silbervergiftung ohne Functionsstörungen und bestände ausschliesslich in der Verfärbung der Haut; Bresgen[3]) beschrieb jedoch einen Fall, wo bei einem Individuum, das sich Haupt- und Barthaar Jahre hindurch mit concentrirter Lösung des salpetersauren Silbers gefärbt hatte, allgemeine Abgeschlagenheit, Eingenommensein des Kopfes, Gedächtnissschwäche, mit Ohrensausen verbundene Schwerhörigkeit und — als Folge von Krampf der Augenmuskeln — Gesichtsstörungen eintraten, die nach Aussetzen des Färbemittels schnell sich besserten.

Ausser diesen Mittheilungen erstrecken sich unsere Kenntnisse über die chronische Silbervergiftung nur noch auf eine Anzahl von mehr weniger genau beschriebenen Fällen der Argyrie.

Meine Versuche stellte ich an Kaninchen ausschliesslich mit chemisch reinem Silbernitrat (Argent. nitr. bicrystallisat.) an, welches ich, zur Vermeidung der ätzenden Localwirkung in möglichst verdünnten Lösungen — mit Ausnahme einiger subcutanen Injectionen

1) Schmidt's Jahrbücher. Bd. 161. S. 15. 1874.
2) Lehrb. d. exper. Toxicologie. Berlin 1874. S. 211.
3) Schmidt's Jahrbücher. Bd. 162. S. 121. 1874.

— in den Magen brachte. — Da ich hauptsächlich auf die relative Grösse der Tagesgaben mein Augenmerk richtete: ging ich bei Anfertigung der Lösungen — damit diese auch leicht zu handhaben seien — folgendermaassen vor. Zuerst bestimmte ich das Gewicht des Versuchsthieres, berechnete hieraus jene absolute Menge des Silbersalzes, welche der beabsichtigten relativen Menge entsprach, nahm selbe 5—10mal und löste sie in eben so vielmal 10 C.-Ctm. destillirten Wassers. Von den so erhaltenen Lösungen — die fortwährend an finsterem Orte in wohlverschlossenen Flaschen gehalten wurden — brauchte ich täglich blos 10 C.-Ctm. in eine genau graduirte Spritze zu saugen, um diese Dose dann durch einen elastischen Katheter in den Magen zu führen. Bei den Versuchen mit anderen Lösungen bestimmte ich die Dosen nachträglich durch Berechnung. — Um die Reinheit meiner Versuche zu bewahren, bediente ich mich bei denselben ausschliesslich neuer Instrumente, welche während dieser Zeit mit keiner anderen Substanz in Berührung kamen. —

Auf der beigefügten Tabelle (s. S. 298 u. 299) habe ich die Zahlenwerthe meiner Versuche übersichtlich zusammengestellt. Zu ihrer Erklärung sei nur noch erwähnt, dass ich bei Berechnung der relativen Werthe der Tages- und Gesammtgaben das ursprüngliche Körpergewicht zur Grundlage nahm; das Gewicht der einzelnen Organe hingegen wurde mit dem Gewichte der Leiche verglichen. —

Das Bild der Vergiftung war dort, wo sich überhaupt eine Wirkung einstellte, höchst übereinstimmend. Die Thiere magerten sichtlich ab; die Störungen der Respiration, der Herzaction und der Ausscheidungen traten jedoch erst in den letzten Tagen, oft erst in den letzten Stunden auf, und die Thiere fielen vollkommen entkräftet zur Seite, worauf sie nach einige Stunden andauernder Dyspnoe und geringgradigen Convulsionen starben. —

Da es mein Zweck war die Grenze zwischen der acuten und chronischen Vergiftung zu ermitteln: war ich — wie schon bei der Anfertigung der Lösungen erwähnt — besonders auf die relative Grösse der Tagesgaben bedacht. Ein Vergleich der hierhergehörigen Versuche I—VII und X zeigt uns eine ziemliche Uebereinstimmung der relativen Tagesgabe (0,001 — 0,070 Grm. $AgNO_3$) und der Lebensdauer; dieselben stehen miteinander in umgekehrtem Verhältnisse. Die Versuche I, III und IV bilden jedoch eine Ausnahme. Den III. mit dem II. vergleichend — in beiden war der Versuch durch eine längere Pause unterbrochen — lebte das Thier III bei grösserer Dose länger, als das II. bei kleinerer. Die Thiere I und IV zeigten hin-

wieder kaum eine Wirkung. Diese Differenzen sind in erster Reihe dem Geschlechte, hernach dem Alter der Thiere zuzuschreiben.

Dieselben Versuche nach der Gesammtgrösse der Tagesdosen vergleichend ergibt sich folgende Reihe:

Versuch.	Gesammttagesdosen.	Tag des Todes.
II	0.063 Grm.	22
I	0,010—0,110 Grm.	(13)[1]
III	0,178 Grm.	34
VI	0,230 "	8
IV	0,345 "	(42)
VII	0,396 "	3
X	0,343 "	2
V	0,480 "	16

laut welcher zwischen der Gesammttagesgabe und der Lebensdauer gar kein Verhältniss ersichtlich ist. Geschlecht und Alter stören auch hier die Reihenfolge wie bei den relativen Tagesgaben.

Sehr nahe liegt die Vermuthung, dass das Eintreffen des Todes von der Einverleibung einer gewissen Quantität des Giftes abhängig ist; dieser Zeitpunkt aber wird bei kleinen Tagesgaben später erreicht werden als bei grossen. Wenn wir die Versuche I—VIII und X auf diese Weise zusammenstellen, erhalten wir folgende Reihe:

Versuch.	Absolute Gesammtgabe.	Relative Menge der Gesammtgabe.	Tag des Todes.
X	0,434 Grm.	0,070 Grm.	2
II	0,693 "	0,110 "	22
VII	0,792 "	0,120 "	3
I	0,880 "	0,124 "	(13)
VI	1,610 "	0,350 "	8
VIII	2,772 "	0,295 "	19
III	3,916 "	0,440 "	34
IV	5,175 "	0,450 "	(42)
V	6,200 "	0,517 "	16

worin wir zwischen der absoluten und relativen Menge der Gesammtgabe, mit Ausnahme der Versuche VI und VIII, welche in der dritten Rubrik umzuwechseln wären, eine vollkommene Uebereinstimmung finden. Jedoch ist weder zwischen der absoluten noch der relativen Gesammtgabe einerseits, und der Lebensdauer andererseits ein ständiges Verhältniss zu erkennen, so dass wir den Eintritt des Todes als von der Gesammtgabe unabhängig erachten müssen.

Da bei den in Rede befindlichen Versuchen die erste Einwir-

1) Intra parenthesim führen wir diejenigen Versuche an, welche nicht tödtlich endigten.

kung auf den Magen geschah: ist auch der Concentrationsgrad der angewandten Lösungen nicht zu vernachlässigen. Die Vergleichung dieses mit der Lebensdauer liefert uns auch keine fortlaufende Reihe, obwohl dennoch die schnellere Vergiftung den concentrirteren Lösungen zukommt, und zwar:

Versuch.	Concentrationsgrad der Lösung.	Relative Tagesgabe.	Tag des Todes.
II	0,63 pCt.	0,010 Grm.	22
I	1,00 „	0,001—0,015 „	(13)
III	1,78 „	0,020 „	34
VIII	1,98—3,96 „	0,021—0,060 „	19
VI	2,30 „	0,050 „	8
IV	3,45 „	0,030 „	(42) [Körpergew. 1150 Grm.].
VII	3,96 „	0,060 „	3
X	4,34 „	0,070 „	2
V	4,80 „	0,040 „	16 [Körpergew. 1200 Grm.].

Da jedoch nach der Bereitungsart der angewandten Lösungen in concentrirteren Solutionen zugleich grössere relative Dosen eingeführt wurden: ist die scheinbar von dem Concentrationsgrad der Lösung abhängige Wirkung eigentlich der relativen Grösse der Tagesgabe zuzuschreiben. Das bei der Besprechung der letzteren von dem Alter (= Körpergewicht) der Thiere Gesagte ist auch hier zu erkennen: die eingeklammerten Zahlen erweisen nämlich, dass die Reihenfolge eben durch die grössten Thiere gestört wurde. Innerhalb obiger Grenzen (0,63—4,80 pCt.) kann man demnach den Concentrationsgrad der Lösungen vernachlässigen. —

Anders verhält es sich bei subcutanen Injectionen. Die Versuche XI und XII zeigen nämlich in allen bisher besprochenen Einzelheiten ungünstigere Verhältnisse, als die Versuche mit Anwendung per os; die Dosen sind insgesammt kleiner, trotzdem gingen die Thiere in kürzerer Zeit zu Grunde. Der Concentrationsgrad der subcutan injicirten Lösungen war jedoch relativ ein hoher, weshalb ich geneigt bin den ungünstigeren Ausgang dieser zwei Versuche eben diesem Umstande zuzuschreiben, worin mich noch jene augenscheinliche entzündliche Reaction bestärkt, welche bei beiden Thieren im subcutanen Bindegewebe, ausgehend von der Applicationsstelle, ziemlich ausgebreitet zu beobachten war. —

Laut all dem Gesagten ist der Ausgang der Vergiftung von der relativen Grösse der Tagesgabe abhängig. Aeltere und männliche Thiere vertragen grössere relative Gaben, als jüngere und weibliche. Die Gesammttagesgaben und die absolute, als auch die relative Grösse der einverleibten Gesammtgabe, ebenso der Concen-

trationsgrad der Lösung bis annähernd 5 pCt. sind, sobald die Einverleibung vom Magen aus geschieht, ohne Einfluss. Subcutan werden nur diluirtere Lösungen vertragen.

0,030 — 0,040 Grm. Silbernitrat auf je 100 Grm. des Körpergewichtes dürften durchschnittlich die günstigste Dose darstellen zur Erzeugung der chronischen Intoxication, wobei die Thiere lange genug am Leben bleiben, auf das sich die histologischen Veränderungen einstellen. —

Unter den beobachteten Erscheinungen der Vergiftung fällt besonders der rasche und bedeutende Verlust an Körpergewicht ins Auge. Dieser fehlte nur in den Fällen I und IV, die überhaupt keine Wirkung erkennen liessen, in denen die Thiere an Körpergewicht sogar etwas zunahmen. Diese können wir demnach bei Seite lassen. —

Näher betrachtet ergeben weder die absolute, noch die relative Grösse (pCt.) des Verlustes an Körpergewicht ein constantes Gesetz, wenn sie mit den betreffenden absoluten oder relativen Werthen der Tagesgaben allein verglichen werden.

Das Percent des Verlustes hält mit den Gesammtverlusten vollkommen gleichen Schritt, und beide stehen annähernd in geradem Verhältnisse zum ursprünglichen Körpergewichte, nämlich:

Versuch.	Absoluter Verlust an Körpergewicht.	Relativer Verlust an Körpergewicht.	Ursprüngliches Körpergewicht.	Verhältnisszahl des Verlustes.
X	50 Grm.	8 pCt.	620 Grm.	16
II	100 „	16 „	630 „	16
VI	130 „	28 „	460 „	22
VII	180 „	27 „	660 „	15
III	270 „	30 „	890 „	11
VIII	280 „	30 „	940 „	11
IX	410 „	41 „	1000 „	10
V	530 „	44 „	1020 „	8

Eine Ausnahme bildet nur Versuch VI, die jedoch erklärlich wird, wenn wir das Percent des relativen Verlustes aus dem Gesammtverluste berechnen. Die so erhaltenen Zahlenwerthe sind in der letzten Columne verzeichnet, und bezeugen, dass die Verhältnisszahl des Gewichtsverlustes (= das procentuelle Verhältniss des relativen Verlustes aus dem absoluten) mit Zunahme des Körpergewichtes sinkt, dieselben sonach miteinander in verkehrtem Verhältnisse stehen. Hieraus ist ersichtlich, dass man bei Beurtheilung der Grösse des Gewichtsverlustes von dem ursprünglichen Körpergewichte auszugehen, aus diesem den Gesammtverlust

und das Verhältniss desselben zu jenem zu berechnen hat, und das percentuelle Verhältniss der zwei letzten Werthe (die Verhältnisszahl) das innigste Verhältniss zwischen dem Gewichtsverluste und dem ursprünglichen Körpergewichte ausdrückt. Diese Verhältnisszahl ist aber dem ursprünglichen Körpergewichte umgekehrt proportionell. —

Weiterhin verglich ich die Lebensdauer mit dem Gewichtsverluste:

Versuch.	Lebensdauer in Tagen.	Absoluter Verlust an Körpergewicht.	Relativer Verlust an Körpergewicht.
X	2	50 Grm.	8 pCt.
VII	3	180 „	27 „
VI	8	130 „	28 „
V	16	530 „	44 „
VIII	19	280 „	30 „
II	22	100 „	16 „
IX	25	410 „	41 „
III	34	270 „	30 „

Diese Werthe zeigen gar kein constantes Verhältniss.

Der Concentrationsgrad der angewandten Lösungen mit dem absoluten und relativen Gewichtsverluste allein verglichen zeigt eben so wenig ein bestimmtes Gesetz, als die Tagesgaben. Dies bestätigt wieder die schon oben geäusserte Meinung, dass das bei den relativen Tagesgaben erkannte Gesetz auch unabhängig ist von dem Concentrationsgrade der Lösung. Wenn nämlich letzterer auf die Intoxication einen Einfluss ausübte: müsste zwischen ihm und dem Gewichtsverluste eine umgekehrte Proportion obwalten. —

Mehr Licht als das bisher Angeführte wirft auf den Gewichtsverlust dessen Vergleichung mit der gesammten einverleibten Menge des Giftes, welche folgende Reihe ergibt:

Versuch.	Einverleibte Gesammtmenge des $AgNO_3$.	Relativer Gewichtsverlust.
X	0,434 Grm.	8 pCt.
II	0,693 „	16 „
VII	0,792 „	27 „
VI	1,610 „	28 „
VIII	2,772 „	30 „
III	3,916 „	30 „
V	6,200 „	44 „

Wie ersichtlich ist der relative Gewichtsverlust mit der einverleibten Gesammtmenge des Silbernitrats direct proportionell, d. h. je grösser die Gesammtgabe, desto mehr consumirt sie von je 100 Grm. des Körpergewichtes. Dieses Factum gewinnt an Verständniss, wenn wir erwägen, dass die Einführung

grösserer Mengen im Allgemeinen auch mehr Zeit in Anspruch nahm, in Folge dessen das Silbersalz bei seiner langsamen Ausscheidung sich im Organismus immer mehr anhäufte, wodurch eine Accumulation der Wirkungen der einzelnen Gaben erreicht wurde. —

Die Ursache dieser Gewichtsabnahme kann sowohl in der vorzugsweisen Betheiligung einzelner Organe, als auch darin liegen, dass der Stoffwechsel des Organismus wesentlich modificirt, verringert ward. —

Die Veränderungen der einzelnen Organe beziehen sich in erster Reihe auf deren relatives Gewicht.[1])

Als chronische Vergiftungen können nur die Fälle II, III, V, VI, VIII und IX betrachtet werden. —

Das Gehirn zeigt in allen Fällen ein grösseres relatives Gewicht, ebenso die Milz mit Ausnahme des Versuches IX. Das relative Gewicht der Lungen blieb nur im II. Falle unter dem Durchschnittswerthe, sonst war es grösser. Die Leber hatte in einzelnen Fällen nahezu das Durchschnittsgewicht, überstieg dasselbe in den Fällen II und VIII um Weniges, im Uebrigen zeigt sie, besonders bei Thieren, die längere Zeit am Leben waren, eine beträchtliche Abnahme des relativen Gewichtes. Dieses überstieg bei den Nieren überall die durchschnittliche Grösse und war — in Uebereinstimmung mit den normalen Verhältnissen — in der Mehrzahl der Fälle das Durchschnittsgewicht der rechten Niere das grössere. —

Die Erklärung für diese Abweichungen des Gewichtes lieferte die mikroskopische Untersuchung der Gewebe. Dieselbe bot hinsichtlich des Gehirns und der Milz nichts Abnormes, weshalb auch die Zunahme des relativen Gewichtes dieser Organe nur so erklärlich wird, dass dieselben an der allgemeinen Gewichtsabnahme in geringerem Maasse betheiligt sind, als die übrigen, da die Nc kroskopie ausserdem Blutarmuth in diesen zwei Organen nachwies.

Die Schleimhaut des Kehlkopfs und der Trachea wurde in der Regel hyperämisch, zuweilen purpurroth befunden. In den Lungen war immer hochgradige Hyperämie und Oedem, in manchen Fällen hepatisirte Knoten, im Falle IX im unteren Lappen der linken Lunge ein käsiger Herd. Die von der Schnittfläche der Lungen geschabte Masse enthielt ausser Blutkörperchen grosse, gewöhnlich schon verfettete, grösstentheils zerfallene Lungenepithelien, mitunter in grösseren zusammenhängenden Fetzen. — In den Wänden

1) Die auf der beigeschlossenen Tabelle (s. S. 298 u. 299) unter den Namen der einzelnen Organe eingeklammerten Zahlen drücken deren relatives Durchschnittsgewicht unter normalen Verhältnissen aus, wie es sich aus einer Anzahl diesbezüglich angestellter Messungen ergab.

der Alveolen und im interalveolären Bindegewebe war Zellwucherung zugegen. — Der Inhalt des erwähnten käsigen Herdes bestand ausser Blut- und Epithelien aus Detritus. In derselben Lunge fanden sich zerstreut sehr kleine, sich blos auf einige Alveolen erstreckende Herde, in welchen sowohl das Gewebe zellig infiltrirt, als auch der Raum der Alveolen durch eiterförmige und epitheloide Zellen ausgefüllt ist.

Die Veränderungen der Lunge sind aus diesen Untersuchungen in ihrem ganzen Verlaufe übersichtlich. Den Anfang machen Hyperämie und Oedem; zu diesen gesellen sich Zellwucherung im interalveolären Bindegewebe und massenhafte Desquamation der Alveolarepithelien. Das so zu Stande gekommene Exsudat hepatisirt, verkäst später, was zu Lungenphthise führt. Wahrscheinlich mochte mithin auch im Falle Huet's die Bronchopneumonie von der Darreichung des Silbers nicht unabhängig gewesen sein.

Die Leber fand ich in ganz acuten Fällen (VII, X) grösser, hyperämisch und sehr brüchig; hier waren die Leberzellen gross, unförmig, ihre radiäre Anordnung aufgelöst; ihr Inhalt war trübe und sehr feinkörnig, der Zellkern meistens nicht sichtbar, kurz die Leber war im Zustande der trüben Schwellung. In chronischen Fällen war der Blutgehalt der Leber bedeutend verringert, die Leber kleiner, im VIII. Falle ihre Ränder zugeschärft; dabei war die Leber derb und zeigte an der Ober- und Schnittfläche die Läppchen von breiteren Bindegewebshöfen umgeben. In diesem Stadium waren die Leberzellen meist schon zu Grunde gegangen, körnig zerfallen, es fehlte jedoch fettige Entartung in grösserem Maasse. Das interlobuläre Bindegewebe war hyperplastisch, liess jedoch nur in einem Falle Zellwucherung beobachten.

Die Veränderungen der Leber bestehen mithin in trüber Schwellung, darauf folgendem fettigen Zerfall und Resorption der Leberzellen mit consecutiver Hypertrophie des interlobulären Bindegewebes.

In der Gallenblase fand ich, mit Bogoslowsky übereinstimmend, immer reine, grüne Galle in grösserer Menge.

Die Nieren sind in acuten Fällen vergrössert und ihre tubulöse Substanz hyperämisch; die fibröse Hülle nur mit Substanzverlust der Niere abziehbar. Das Epithel der geraden Harnkanäle ist geschwellt, füllt deren Lumen ganz aus und ist etwas trübe. Die gewundenen Harnkanälchen sind von Epithelzellen vollkommen ausgefüllt, stellenweise ausgebuchtet, an anderen Orten bildet ihren Inhalt eine feingranulirte Masse; sie comprimiren die Gefässkanäle,

Zahl des Versuchs.	Geschlecht des Versuchsthieres.	Zahl der Injectionstage.	Tagesgabe in Grammen: zusammen: AgNO₃.		Tagesgabe in Grammen: auf je 100 Grm. des Körpergewichtes: AgNO₃.		Gesammtgabe in Grammen: AgNO₃.		Von der Gesammtgabe entfällt auf je 100 Grm. Körpergew.: AgNO₃.	
			$AgNO_3$.	Ag.	$AgNO_3$.	Ag.	$AgNO_3$.	Ag.	$AgNO_3$.	Ag.
I	männl.	13	0,010—0,110	0,006—0,070	0,001—0,015	0,0006—0,0100	0,880	0,559	0,124	0,0788
II	weibl.	11	0,063	0,040	0,010	0,0064	0,693	0,440	0,110	0,0699
III	männl.	22	0,178	0,113	0,020	0,0127	3,916	2,488	0,440	0,2795
IV	männl.	15	0,345	0,219	0,030	0,0191	5,175	3,288	0,450	0,2859
V	weibl.	15	0,480	0,305	0,040	0,0254	6,200	3,939	0,517	0,3284
VI	männl.	7	0,230	0,146	0,050	0,0318	1,610	1,023	0,350	0,2224
VII	weibl.	2	0,396	0,252	0,060	0,0381	0,792	0,503	0,120	0,0774
VIII	weibl.	18	0,198—0,396	0,126—0,252	0,021—0,060	0,0133—0,0381	2,772	1,761	0,295	0,1874
			0,057—0,069	0,037—0,044	0,006—0,007	0,0037—0,0044				
			0,108—0,115	0,069—0,073	0,011—0,012	0,0069—0,0073				
		14	0,119	0,076	0,012	0,0076	1,218 }	0,774 }	0,122 }	0,0775 }
IX	weibl.	10	0,115—0,230	0,073—0,146	0,012—0,050	0,0073—0,0318	1,495 } 2,713	0,950 } 1,724	0,149 } 0,271	0,0946 } 0,1721
X	männl.	1	0,434	0,276	0,070	0,0445	0,434	0,276	0,070	0,0445
XI	weibl.	4	0,087	0,055	0,016	0,0104	0,348	0,233	0,066	0,0419
XII	weibl.	4	0,043	0,027	0,008	0,0051	0,174	0,111	0,032	0,0203

welche blutleer sind. In vorgeschritteneren Fällen sind die Nieren blasser, glänzen, auch abgewischt, stark, und nach Abzug der fibrösen Hülle, was ziemlich leicht geschah, sind auf der Oberfläche von grauen oder gelben Höfen umgrenzte rothe Pünktchen sichtbar; die medullare Schicht ist gefasert. Die Gefässknäule sehr erfüllt; an den Kapseln findet sich Vermehrung der Kerne; das Epithel der gewundenen und geraden Harnkanälchen ist geschwellt, trübe und meistens körnig, oder aber ist das ganze Lumen durch eine homogene, feinkörnige Substanz ausgefüllt. Verfettung der Epithelien beobachtete ich nur selten und in geringem Grade an den gewundenen Kanälen.

Besonders verdient der Fall II erwähnt zu werden. Hier war die rechte Niere beträchtlich grösser, weich anzufühlen, blasenförmig aufgetrieben, beim Einschneiden platzte sie förmlich und entleerte eine schmierigrothe, trübe Flüssigkeit, welche auch das bedeutend erweiterte Nierenbecken ausfüllte. Letzteres war an einer Stelle exulcerirt. Die Schnittfläche der Niere war dunkelbraun, an der Oberfläche gelbliche Streifen und Punkte. Der rechte Ureter sehr erweitert, seine Wand verdickt, geschwellt, das Lumen mit, der oben erwähnten ähnlicher trüber Flüssigkeit erfüllt, welche in gelatinösen Fetzen sich auch in die gefüllte Harnblase erstreckt. Die Gefässknäuel und Rindencapillaren strotzend. Das Epithel der gewundenen Harnkanäle in körnigem Zerfall begriffen; in der Axe der Kanälchen grosse würfelförmige, aus durchscheinender, homogener Substanz bestehende Zellen. Das Epithel der geraden Harn-

Concentrationsgrad der Lösung in pCt.	Tag des Todes.	Applications-weise.	Körpergewicht in Grm.: Zu Anfang des Versuches.	Zu Ende des Versuches.	Abnahme (—) oder Zunahme (+): Zusammen.	pCt.	Gewicht der Organe relativ zu je 100 Grm. Körpergewicht: *Hirn* (0,850 Grm.)	*Milz* (0,020 Grm.)	*Lunge* (0,500 Grm.)	*Leber* (4,35 Grm.)	Rechte Niere.	Linke Niere.	Mittleres Nierengew. (0,300 Grm.)
1,00	- 1)	In den Magen	710	760	+ 50	+ 7	—	—	—	—	—	—	—
0,63	22 2)	„	630	530	— 100	— 16	—	0,030	0,446	4,521	0,891	0,511	0,701
1,78	34 3)	„	890	620	— 270	— 30	1,156	0,027	0,573	2,926	0,434	0,485	0,459
3,45	— 4)	„	1150	1170	+ 20	+ 1,6	—	—	—	—	—	—	—
1,80	16	„	1200	670	— 530	— 44	—	0,025	0,803	3,613	0,501	0,469	0,480
2,30	8	„	460	330	— 130	— 28	1,815	—	0,558	3,533	0,682	0,652	0,667
3,96	3	„	660	480	— 180	— 27	1,158	0,054	0,602	9,940	0,481	0,469	0,475
98—3,96	19	„	940	660	— 280	— 30	0,986	0,042	0,567	4,594	0,336	0,344	0,340
2,17													
2,30													
3,96		Subcutan											
15—2,30	25	In den Magen	1000	590	— 410	— 41	1,092	0,020	0,576	3,456	0,471	0,441	0,456
4,34	2	„	620	570	— 50	— 8	—	0,105	0,526	4,474	—	—	0,483
4,34	5	Subcutan	530	490	— 40	— 8	1,396	0,043	0,704	4,359	0,457	0,473	0,465
4,34	5	„	540	490	— 50	— 9	1,294	0,048	0,616	4,014	0,549	0,527	0,538

1) Endete nicht tödtlich.

2) Injection 5 Tage, hierauf 11 Tage Pause, hernach neuere 6 Tagesinjectionen; die ganze Dauer beträgt demnach 22 Tage.

3) Hier wurde 5 Tage injicirt, 10 Tage ausgesetzt, dann an weiteren 19 Tagen 17 Injectionen gemacht; Dauer 34 Tage mit 22 Injectionen.

4) Nach den 15 Injectionen wurde das Thier noch 27 Tage lang beobachtet, ohne merkliche Veränderungen zu zeigen.

kanäle im höchsten Grade verfettet. Das interstitielle Bindegewebe mit kleinen, kugligen Zellen infiltrirt. In den Wandungen des Nierenbeckens und des Harnleiters war ebenfalls zellige Infiltration, ausserdem körniger Detritus vorhanden. Die linke Niere ist gross und blutreich, quillt auf der Schnittfläche gewissermaassen hervor; ihre Gefässknäule und Capillaren sind stark injicirt; die Harnkanäle beider Gattungen mit grossen, homogenen, durchscheinenden Zellen ausgefüllt. —

Diese Befunde bezeugen, dass die Veränderungen der Nieren mit trüber Schwellung der Epithelien ihren Anfang nehmen, welche entweder in Verfettung oder in acute Entzündung übergeht, an der auch das interstitielle Bindegewebe theilnimmt. —

Die bisher besprochenen Organe bedingen demnach die Gewichtsabnahme des gesammten Organismus nicht durch ihren eigenen Gewichtsverlust sondern durch ihre Functionsstörung. Die excessive Grösse, die der Gewichtsverlust des Organismus erreicht, könnte durch die Gewichtsabnahme dieser insgesammt leichten Organe schlechterdings nicht einmal erreicht werden; dieselbe bewirkt die Atrophie des Gewebsfettes und Muskelgewebes, als der an Masse grössten Constituenten des Organismus. —

Die quergestreifte Musculatur fand ich bei chronischen Vergiftungen schlaff, blass. An verschiedenen Stellen (Schenkel, Rücken, Brust, Bauch, oberflächliche und tiefe Halsmuskel, Nacken) entnommenen Präparaten sieht man zuerst, dass die Querstreifung in Unordnung, deren einzelne Theilchen mit der Längsaxe der Muskelfaser parallel verlaufen, oder gegen dieselbe unter verschiedenem Winkel geneigt sind. Später erfüllt den ganzen Raum des Muskelschlauches eine gleichartige, feinkörnige Masse. — In den ausgeprägtesten Fällen — und zwar constant hauptsächlich in der Schenkel-, weniger in der Bauch-, Rücken- und Brustmusculatur — ist die Muskelprimitivscheide stellenweise noch sichtbar, welche mit verschieden grossen Fetttropfen erfüllt ist, während das Bindegewebe zwischen den Muskelfasern eine — wahrscheinlich nur relative — Vermehrung zeigt. — Andere Stellen entbehren überhaupt der Muskelfasern; das Bindegewebe besteht hier aus langen, parallel angeordneten Fasern, die wahrscheinlich blos die nach Resorption ihres verfetteten Inhaltes collabirten Sarkolemmaschläuche waren. —

Aehnliche Veränderungen zeigte die Musculatur des Herzens in der Wandung eines jeden Raumes sowohl unter dem Peri- als Endocardium. In der Leiche war das Herz gewöhnlich stark contrahirt, dessen Kranzvenen bluterfüllt, das linke Herz vollkommen leer, während die rechtsseitigen Räume zuweilen weit, mit reinem Fibrin- und Blutgerinnsel erfüllt gefunden wurden. — Die Musculatur des Herzens blasser, schlaff und etwas zerreisslicher. —

Zum Zwecke der Beurtheilung des Zustandes, in dem sich der Stoffwechsel unter der Einwirkung des Silbernitrates befindet, bestimmte ich vor Allem die Körpertemperatur. Die Messungen wurden täglich einmal zur selben Zeit im Rectum angestellt, wobei ich besonders darauf bedacht war, dass das Thermometer bei jeder Messung gleich tief in den Mastdarm eingeführt wurde.

Der Versuch IV zeichnete sich auch hier durch Mangel an Veränderungen aus; sowohl während der Silberdarreichung als während der 27 tägigen Nachbeobachtung schwankte die Temperatur zwischen 39,4—39,9 ° C.; ihr Mittelwerth war, hier wie dort, 39,7 °.

Die übrigen Versuche boten nach Dosirung und Application wesentlich verschiedene Verhältnisse dar. — Die Temperatur des Thieres V sank unter 9 Tagen von 39,1—38,1 ° in zwei Abschnitten, — die des VI. unter 7 Tagen continuirlich von 39,1—36,2 °, die des VII. binnen 2 Tagen von 39,8—38,4 °. Grössere Dosen (40—60 Mgrm. $AgNO_3$ auf je 100 Grm. Körpergewicht pro die) setzen somit die Körpertemperatur bedeutend herab.

Im II. und III. Versuche war die Pause, welche in der Darreichung eintrat, zur Beurtheilung der Temperaturschwankungen besonders geeignet. Nach der Pause war die Temperatur etwas höher, als vor derselben, erhob sich jedoch während der zweiten Darreichung nicht weiter. Während der letzten 3, resp. 6 Tage sank die Temperatur von 39,8—38,4° (II) resp. 39,1—37,7° (III).

Noch prägnanter erschien der Unterschied zwischen kleinen und grossen Dosen in den Fällen VIII und IX.

An dem Thiere VIII beobachtete ich 26 Tage hindurch Temperatur, Frequenz der Athmung und Herzaction, verbrauchte Mengen des Futters und Wassers, die entleerte Harn- und Kothmenge sowie das Körpergewicht, in den ersten 7 Tagen unter normalen Verhältnissen, hierauf 19 Tage hindurch bei innerer Anwendung von Silbernitrat. Während der einleitenden Beobachtung war die Temperatur im Durchschnitte 39,3° C. Im ersten Wochencyclus der Silberbehandlung (täglich 0,021 Grm. $AgNO_3$ pCt. [= auf je 100 Grm. des Körpergewichtes] in 1,98 proc. Lösung) war die Durchschnittshöhe 39,5°; im zweiten Cyclus (täglich gleich grosse relative Dosen in 3,96 proc. Lösung) 39,8°; im letzten Cyclus (täglich 0,060 Grm. pCt. in 3,96 proc. Lösung) fiel die Temperatur unter 4 Tagen continuirlich von 39,9—35,7°, und das Thier verendete.

Beim IX. Thiere machte ich dieselben Beobachtungen. Die Voruntersuchung ergab als Mittelwerth für die Körpertemperatur 39,2°. Im ersten Cyclus (täglich 0,006—0,007 Grm. pCt. subcutan in 2,17—2,30 proc. Lösung) war das Temperaturmittel 39,6°, im zweiten (0,011—0,012 Grm. pCt. pro die subcutan, Lösung: 3,96 proc.) ebenfalls 39,6°. In der dritten Woche der Behandlung (relative Tagesgabe 0,012 Grm. in den Magen, Lösung 1,15 proc.) sank die Temperatur schnell von 39,9—38,6°, worauf sie sich wieder bis 40,1° erhob. In der vierten Woche endlich (täglich 0,050 Grm. innerlich in 2,3 proc. Lösung) sank die Temperatur continuirlich bis 37,8° worauf das Thier starb.

Hieraus ist ersichtlich, dass kleine Dosen des salpetersauren Silbers die Körpertemperatur, nicht wie Bogoslowsky fand, herabsetzen, sondern um einige Zehntelgrade erhöhen, — im Anfange der Darreichung tritt zuweilen vorübergehende Erhöhung auf —, während grosse Dosen — wie schon Falck[1]) gefunden — die Temperatur rasch und beträchtlich herabsetzen. —

1) Arch. f. path. Anat. Bd. LI. 1870. S. 519.

In den Versuchen XI und XII, wo das Gift subcutan injicirt wurde, stieg die Körpertemperatur — im Vergleiche zur Normalen — um 0,6° resp. 1,2°, vor dem Tode fiel sie jedoch wieder ab. Diese excessive Erhöhung kann füglich der an der Injectionsstelle aufgetretenen Hautentzündung zugeschrieben werden.

Die Verhältnisse der Nahrungsaufnahme während der Silberbehandlung beobachtete ich gleichfalls bei den Thieren VIII und IX, mithin wolle man mir die Wiederholung der Dosirung während der einzelnen Abschnitte erlassen. Die Thiere erhielten als Nahrung trockenen Hafer und reines Wasser, womit sie sich auch längere Zeit begnügen, sogar an Körpergewicht zunehmen können. Der Verbrauch wurde in 24 Stunden einmal bestimmt.

Das IX. Versuchsthier verbrauchte während der Vorbeobachtung in summa 204 Grm. Hafer (Tagesdurchschnitt 29 Grm.) und 280 C.-Ctm. (täglich 40 C.-Ctm.) Wasser. Während dieser Zeit fiel das Körpergewicht von 1120—1000 Grm.; d. h. 2,59 Grm. Hafer und 3,57 C.-Ctm. Wasser auf je 100 Grm. des Körpergewichtes pro die verursachten während 7 Tagen einen Gewichtsverlust von 10,7 pCt. Jedoch muss ich bemerken, dass das Thier während dieser Zeit einen 40 Grm. schweren Fötus abortirte; bringt man diesen in Abrechnung: so verbleibt noch immer ein Gewichtsverlust von 7,14 pCt. Im ersten und zweiten Cyclus injicirte ich dem Thiere das Silbernitrat subcutan. Im ersten nahm das Thier zusammen 108 Grm. (durchschnittlich 15 Grm. pro die) Hafer und 240 C.-Ctm. (34 C.-Ctm. pro die) Wasser auf. Das Körpergewicht sank auf 880 Grm., was, mit dem ursprünglichen Körpergewichte verglichen, einem neueren Verluste von 10 pCt. gleichkommt. Im zweiten Cyclus betrug der Consum an Hafer 204 Grm. (29 Grm. pro die), an Wasser 435 C.-Ctm. (62 C.-Ctm. pro die). Das Körpergewicht fiel bis 780 Grm., d. h. wieder um 9,93 pCt. — Dasselbe Thier erhielt in weiteren zwei Abschnitten das Silbernitrat in den Magen. Im dritten Cyclus betrug die consumirte Menge des Hafers zusammen 183 Grm. (26 Grm. pro die), des Wassers 170 C.-Ctm. (24 C.-Ctm. pro die). Gewichtsverlust bis 680 Grm. = 8,93 pCt.; im vierten endlich, der schon am 4. Tage mit dem Tode des Thieres endete, war der Haferconsum 39 Grm. (13 Grm. pro die), der des Wassers 40 C.-Ctm. (13 C.-Ctm. pro die). Gewichtsabnahme bis 600 Grm. = 7,14 pCt.

Bei dem Thiere VIII betrug während der Woche der Vorbeobachtung der Consum an Hafer 354 Grm. (51 Grm. pro die), an Wasser 340 C.-Ctm. (49 C.-Ctm. pro die); hierbei stieg das Körpergewicht von 880—950 Grm., mithin waren 5,8 Grm. Hafer und

5,57 C.-Ctm. Wasser per Tag und je 100 Grm. Körpergewicht genügend, um in 7 Tagen einen Gewichtszuwachs von 7,95 pCt. zu erzielen.[1]) Diesem Thiere wurde das salpetersaure Silber blos in den Magen eingeführt, auf jene Weise, wie ich bei den Temperaturverhältnissen des Näheren darlegte. Im ersten Cyclus fiel der Verbrauch an Hafer auf 180 Grm. (durchschnittlich 26 Grm. pro die), an Wasser auf 235 C.-Ctm. (34 C.-Ctm. pro die), das Körpergewicht während derselben Zeit von 950 — 870 Grm., d. i. um 9 pCt. Im zweiten Cyclus erhielt das Thier das Gift in zweimal so starker Lösung, verbrauchte zusammen 213 Grm. (30 Grm. pro die) Hafer und 325 C.-Ctm. Wasser (pro die 46 C.-Ctm.); trotz dieser erhöhten Nahrungsaufnahme ging das Körpergewicht von 870—780 Grm. herab, d. h. um beiläufig 10 pCt. Während der 4 Tage des dritten und letzten Cyclus, als der Concentrationsgrad der Lösung dem des vorhergegangenen gleich blieb, die tägliche Dose jedoch verdoppelt wurde, benöthigte das Thier insgesammt blos 15 Grm. Hafer (pro die 4 Grm.) und 90 C.-Ctm. Wasser (pro die 22 C.-Ctm.) währenddem das Gewicht seines Körpers von 780—660 Grm., d. i. um 13,64 pCt. abnahm. —

Wir sehen als constante Erscheinung, sowohl bei innerer als bei subcutaner Application, dass zu Anfang der Silberbehandlung die verbrauchte Menge von Speise und Getränk eine geringere wird, später aber, — trotz Erhöhung der Tagesgaben — wieder ansteigt; im Falle IX zeigte sich sogar grosser Durst. Dasselbe Verhältniss besteht innerhalb der einzelnen Abschnitte; im Anfange derselben war immer eine Verminderung der Aufnahme zu beobachten, welche später durch Zunahme ausgeglichen wurde. Da jedoch letztere den normalen Werth nie erreichte, musste im Allgemeinen Verminderung eintreten. Im letzten Cyclus war die Abnahme der Einfuhr sehr rapid, und in den 2—3 letzten Tagen des Lebens sank die Nahrungsaufnahme auf ein Minimum oder sistirte gänzlich. Im Magen dieser zwei, und auch der übrigen chronisch vergifteten Thiere fand ich bei der Obduction gewöhnlich sehr wenig Speisereste, mitunter blos grauweissen, oder klaren, goldgelben Schleim. — Wenn um Weniges vor dem Tode noch injicirt worden, war der Mageninhalt mörtelartig.

Der Umstand, dass die Zunahme des Nahrungsbedürfnisses im

---

1) Ich muss hier besonders hervorheben, dass beiden Thieren sowohl Hafer als Wasser stets im Ueberschuss geboten und der Verbrauch nachträglich durch Wägen ermittelt wurde. Der Unterschied zwischen dem Verbrauche der beiden Thiere entspricht somit einzig deren Bedürfnisse.

späteren Verlaufe der Behandlung trotz der Verdopplung des Concentrationsgrades der Lösung zugegen war, — dass ferner auch bei subcutaner Application sich eine verminderte Einfuhr bemerkbar machte: lässt folgern, dass die Verminderung der Nahrungsaufnahme von der localen Einwirkung des Silbernitrats auf den Magen unabhängig ist. In chronischen Fällen lieferte der Darmtractus auch keinen besonderen Sectionsbefund; ausser Verminderung des Inhaltes bildeten denselben vereinzelte kleine Ekchymosen auf der Magenschleimhaut und vielleicht eine, mit geringe gesteigerter Secretion verbundene, Schwellung hier und in den Gedärmen. — (In acuten Fällen fand ich aber starke Turgescenz und Injection der Schleimhaut mit viel dünnem Secret.) —

Der Zweck, zu welchem ich in diesen Fällen die Nahrungsaufnahme controlirte, ist vollkommen erreicht. Wie ich schon hervorhob, dauerte die Gewichtsabnahme auch während jener Abschnitte an, wo die Nahrungsaufnahme wieder vermehrt war; deshalb muss ich die Abnahme des Körpergewichtes als bis zu einem gewissen Grade unabhängig von der Speisen- und Getränkeinfuhr betrachten. — Die betreffenden Curven zeigen insoferne Uebereinstimmung, als im Anfange des Cyclus alle drei sehr rapid abfallen; während jedoch in der anderen Hälfte des Cyclus die Curven von Hafer und Wasser wieder ansteigen: sinkt die des Körpergewichtes entweder weiter, oder zeigt auf diesem niederen Grade geringe Schwankungen.

Eine weitere Grundlage zur Beurtheilung des Stoffwechsels bietet uns die Herzaction und Respiration. Beide beobachtete ich an allen Versuchsthieren täglich. — Einen grossen Nachtheil der Beobachtungen bildet die grosse Frequenz der Herzcontractionen und Athmungen, welche bei den leicht erschreckenden Kaninchen beinahe bis zu unzählbarer Höhe steigen kann. — Deshalb will ich von minderen Schwankungen absehen und blos den allgemeinen Typus charakterisiren. — Besonderen Werth besitzen hier die Fälle II—IV und VIII—X, da sich bei diesen Gelegenheit zur Vergleichung mit den Zeiträumen ohne Silberbehandlung bot.

Die Herzaction wurde in der Mehrzahl der Fälle am Anfange der Behandlung seltener, zeigte jedoch gegen Ende eine, manchmal enorme Steigerung der Frequenz; oder es war die Zunahme der Frequenz continuirlich, ohne anfängliche Abnahme. —

Die Zahl der Athmungen zeigte eine sehr beständige Abnahme vom Anfange der Behandlung her, welche in den letzten Lebenstagen noch beträchtlicher wurde. Eine Ausnahme bilden blos

der Fall IV und der erste Abschnitt des Falles II, wo während der Nachbeobachtung, resp. der Pause die Athmungen seltener waren. —

Hinsichtlich der Ausscheidungen des Organismus beschränken sich meine Beobachtungen auf die Menge von Koth und Harn. —

Die Mengen der Darmentleerungen stimmen im VIII. und IX. Versuche im Allgemeinen mit denen der aufgenommenen Nahrung überein, insoferne als die ausgeschiedenen Gesammtmengen in den einzelnen Abschnitten ähnliche Schwankungen zeigen, wie ich sie bei der Nahrung oben skizzirte. — Das Thier VIII entleerte während der Vorbeobachtung 144 Grm., im 1. Cyclus 77 Grm., im 2. 136 Grm., im 3. 21 Grm. Koth; das Thier IX während der Vorbeobachtung 62 Grm., im 1. Cyclus 45, im 2. 94, im 3. 88, im 4. 24 Grm. — In den späteren Abschnitten der Behandlung geschieht jedoch die Zunahme in höherem resp. die Abnahme in geringerem Grade, da mit fortschreitender Vergiftung der Darmkoth weicher, wasserreicher wird; an den 1—2 letzten Tagen wird jedoch gar kein Koth entleert. Auch innerhalb der einzelnen Abschnitte ist im Anfange stets ein jäher Abfall der Kothmengencurve zu bemerken, welcher in den späteren Tagen einer neueren Erhöhung Raum gibt. Die Veränderungen der Kothmengen folgen jedoch denen der Nahrungsaufnahme immer um 1—2 Tage. — Bedeutendere Diarrhöen wurden nur in den Fällen acuter Vergiftung beobachtet (VII, X), die ich schon oben von der vorliegenden Besprechung ausschloss. Bemerkenswerth ist noch die dunkle Farbe des Darmkothes bei innerer Anwendung des Silbernitrats. Beim IX. Versuchsthiere hatte der Koth während der 3 ersten Wochen (Vorbeobachtung, subcutane Injectionen) die normale Farbe und Consistenz; sobald ich jedoch in der 4. Woche ihm das Gift in den Magen zu appliciren begann: wurde der Koth von Tag zu Tag dunkler und nahm endlich eine grünschwarze Farbe an.

So viel bestätigen diese Beobachtungen auf jeden Fall, dass bei chronischen Silberintoxicationen der Organismus im Wege der Darmentleerungen keinen bedeutenderen Substanzverlust erleidet, keinesfalls einen so bedeutenden, der die Körpergewichtsabnahme erklärlich machen könnte.

Bezüglich des Harns gelangen mir nicht bei den in Rede stehenden zwei Thieren zusammenhängende Beobachtungen anzustellen. Der Harn war stets von saurer Reaction, wie er dies bei Kaninchen neben Hafernahrung stets zu sein pflegt; sein specifisches Gewicht hielt im Allgemeinen mit der täglichen Quantität Schritt, d. h. es

stand mit dieser in verkehrtem Verhältnisse, und auch die tägliche Menge zeigte keine bedeutenden Schwankungen. — Ausserdem war der Harn immer eiweissfrei. — Auch aus diesen fragmentarischen Daten meine ich vorläufig mit Wahrscheinlichkeit folgern zu können, dass ein bedeutenderer Substanzverlust auch durch die Nieren nicht stattfindet.

Meine in Obigem dargelegten Beobachtungen lassen als Ursache der die chronische Silbervergiftung zusammensetzenden Symptomencomplexe die histologischen Veränderungen erkennen, die alle den Charakter des Rückschrittes führen; das dem Organismus einverleibte Silber setzt den Stoffwechsel der Gewebszelle herab. Es ist nicht zu leugnen, dass das Silber diesen Einfluss indirect, durch jene Veränderungen ausüben kann, welche es nach Krahmer[1]), Bogoslowsky und neuerlich nach Antonio Cruci[2]) im Blute, hauptsächlich in dessen Zellen hervorruft. Aus den histologischen Veränderungen sind auch die übrigen Symptome abzuleiten. So wird durch fettige Entartung des Herzmuskels die Energie desselben vermindert, die Contractionen werden dadurch kleiner, frequenter, in Folge dessen die Geschwindigkeit der Blutcirculation abnimmt. Durch fettige Degeneration der quergestreiften Muskelfasern wird die Arbeitsfähigkeit der Respirationsmuskel herabgesetzt, so dass — trotz den histologischen Veränderungen des Lungenparenchyms, welche bei intacter Musculatur das Gegentheil erzielen würden — die Athmungen oberflächlicher aber auch seltener werden, wodurch auch der Gasaustausch des Blutes verringert wird. Wenn nun der Stoffwechsel auf diese Weise im Allgemeinen ein geringerer ist, sinkt auch das Bedürfniss nach Nahrung, und die Aufnahme dieser sowohl, als die Ausscheidungen durch den Darmkoth. Dem entsprechend besitzt auch die Verminderung der N-haltigen Bestandtheile des Nierensecrets Wahrscheinlichkeit. und wirklich hat Krahmer die Menge des ausgeschiedenen Harnstoffs und der Harnsäure vermindert [die der stickstofffreien — besonders der anorganischen — Harnbestandtheile aber unverändert oder gar vermehrt] gefunden. — Den in der geringen Erhöhung der Körpertemperatur enthaltenen Widerspruch werden fernere Beobachtungen berufen sein zu erklären. —

Den Kreislauf des Silbers im thierischen Organismus deckt bisher noch ziemliches Dunkel, und die Divergenz der Meinungen beginnt schon bei der Frage, in welcher Form wohl das Silber aus

1) Bei Husemann Arzneimittellehre. Berlin 1875. Bd. II. S. 475.

2) In Graevell's Notizen f. prakt. Aerzte. N. F. Bd. 20. I. Abth. S. 118. 1877.

n Darmtractus in das Blut übergehen möge. Die Majorität der toren stimmt darin überein, dass ein Theil des Silbernitrats durch ıwirkung der freien Magensäure in Chlorsilber umgewandelt wird, : andere Theil tritt nach Husemann[1]) mit den eiweissartigen standtheilen zuerst des Secretes, dann des Gewebes der Schleimnt in Verbindung. — Delioux[2]) hat jedoch gezeigt, dass das ber dem Eiweiss verwandter ist, als dem Chlor, und so wird ein eil des Chlorsilbers, wenn auch nicht alles, unter Bildung von beralbuminat wieder zersetzt. Reynolds[3]) fasst das Eiweiss als ıe zweibasische Säure auf, die mit dem Silber ein neutrales und ı saures Salz bildet. — Das etwa persistirende Chlorsilber und ı Theil des Silberalbuminats wird mit Hilfe des Chlorwasserstoffs d der Alkalien, besonders des Natriumchlorides — unter Bildung n Doppelsalzen, nämlich Silberalkalichlorid und Silberalkalialbunat — aufgelösst und tritt in das Blut über, in dessen alkalischem rum es nach Rouget lösbar bleibt, mithin in gelöstem Zustande Organismus vertheilt wird, während Frommann[4]) glaubt, dass s Silber, im Blute die Lösbarkeit verlierend, sich in molecularer rm ausscheidet. — Dragendorff[5]) meint, dass all' diese Vornge erst in den unterhalb des Magens gelegenen Darmpartieen ttfinden; sobald jedoch das Silber in den Dünndarm tritt und r Magensaft hier durch die Galle neutralisirt wird, erleidet es dere Veränderungen, deren Endproduct das Silbersulfid ist. Auf ses kann schon aus der dunkleren Farbe des Darmkothes gegert werden, besonders wenn man deren Entwickelung so successive rfolgen kann, wie ich dies bei Fall IX erwähnte. Die Bildung n Schwefelsilber wird auch von Kletzinsky[6]), Rabuteau, oucier[7]), Frommann und Fragstein[8]) bestätigt; es ist demch gewiss, dass, selbst wenn das Silbernitrat in reinem Zustande braucht wird, ein grosser Theil davon unbenützt in Form von hwefelsilber den Organismus verlässt. Bei der beliebtesten Anndungsweise — in Pillenform — wird jedoch ein grosser Theil s salpetersauren Silbers schon in der Arznei zersetzt, gewiss eher

1) Op. cit. S. 474.
2) ibidem.
3) Schmidt's Jahrb. Bd. 127. S. 3. 1865.
4) Arch. f. path. Anat. Bd. XVII. S. 146. 1859.
5) Die gerichtlich-chem. Ermittl. v. Giften. St. Petersburg 1868. S. 110.
6) Commentar zur österr. Pharmakopoe. Wien 1855. S. 256.
7) Citirt bei Husemann.
8) Berlin. klin. Wochenschrift. 1877. No. 16—17.

zum Nachtheile der Resorption. Bereits Riemer[1]) hat gezeigt, dass in den Pillen schon $^4/_5$, sogar $^{19}/_{20}$ des Silbersalpeters zersetzt sind, und dies wurde neulich durch Fragstein bestätigt.

Gegenüber dieser chemischen Theorie versuchte Riemer die Resorption des Silbers auf mechanischem Wege zu erklären. Es scheide das Silber schon im Darme in molekulärer Form aus, und die Körnchen würden nach Art anderer fein zertheilter fester Körper — und hier stützt sich Riemer besonders auf die mit Pigmenten angestellten Versuche — durch die Schleimhaut des Darmes aufgenommen, und in die verschiedenen Organe verführt, wo sie die unter dem Namen der Argyrie bekannten Metastasen bilden. Riemer beruft sich auf Virchow, der die Argyrie der Nieren ebenfalls unter den metastatischen Processen behandelt. Jedoch geschah im Falle Virchow's[2]) die Resorption des Silbers nicht von der Darmschleimhaut, sondern von der Bindehaut aus, wo keinesfalls jene Verhältnisse anzutreffen sind, die an ersterem Orte die Aufnahme molecularer Körnchen ermöglichen. Neuestens brachte Fragstein frisch gefälltes Chlorsilber in den Darmkanal von Fröschen mit negativem Resultate bezüglich deren Resorption. — Leicht ist eine befriedigende Erklärung zu erhalten, wenn man die Theorie Riemer's umkehrt, wo dann die Epithelschicht des Darmkanals, resp. deren Grundmembran der Ausscheidung des Silbers dasselbe Hinderniss entgegenstellen wird, welches Riemer diesen Gebilden im Allgemeinen zuzuschreiben geneigt ist.

Einen Beweis für die stattgehabte Resorption des Silbers liefert eben die bewusste Argyrie, die man anfangs als einen der Photographie ähnlichen Process betrachtete; Huet, Frommann und Fragstein schreiben auch jetzt noch dem Lichte einigen Einfluss zu, — Erstere weil die Haut unbedeckter Körpertheile intensiver gefärbt ist, Letzterer weil er an inneren Organen die Färbung erst während des Stehens am Lichte auftreten sah. Da jedoch in den Fällen Liouville's,[3]) Huet's, Frommann's und Riemer's die inneren Organe gleich nach dem Tode schon sehr stark pigmentirt waren: kann der Einfluss des Lichtes — als überflüssig — mit Recht verworfen, und die intensivere Farbe unbedeckter Körpertheile mit Riemer dem Umstande zugeschrieben werden, dass an diesen Stellen der Zufluss der Nahrungsflüssigkeit ein grösserer, weil — eben ob ihrer Unbedecktheit — auch die Perspiration eine grössere

1) Arch. d. Heilkunde. XVI. Jahrg. 1875.
2) Cellularpathologie. Berlin 1858. S. 190.
3) Schmidt's Jahrb. Bd. 142. S. 19. 1869.

ist. Dass die Verfärbung wirklich von Silber herrühre: wurde von genannten Forschern durch mikrochemische Reactionen, durch Frommann bei Leber und Nieren sogar auf quantitativem Wege nachgewiesen; die Verbindung jedoch, in der das Silber vorhanden ist, bildet noch den Gegenstand der Controverse.

Einen weitern Beweis der geschehenen Resorption bildet der Silbergehalt der Secrete. Im Harn wurde Silber nach dessen innerer Anwendung durch Orfila, Panizza[1]) und Cloez[2]) nachgewiesen; von der Galle und dem Darmsaft erwähnt Husemann, dass sie Silber in geringer Menge enthielten.

Den Inhalt des Darmkanals untersuchte ich blos neben subcutaner Application des Silbers. Die dem Magen des Thieres XI und dem Blinddarm des Thieres XII entnommenen Massen, weiterhin der Koth des Thieres IX am 9. Tage der Anwendung enthielten qualitativ nachweisbare Mengen von Silber. Es ist demnach gewiss, dass, auf welchem Wege auch Silber dem Organismus einverleibt worden sei, ein Theil desselben in den Darmsaft übergeht, und mit dem Kothe theilweise ausgeschieden wird.

Der der Leiche des III. Thieres entnommene, und der vom VIII. Thiere am 12. Tage der Behandlung mittelst Katheters gewonnene Harn enthielt kein Silber, welches jedoch in dem Harne nachweisbar war, welchen ich vom IX. Thiere am 20.—31. Tage der Behandlung auffing und vereinigt untersuchte. — Etwas Silber verlässt also auch im Harne den Organismus.

In der Galle der Thiere III, IV und VIII gelang es mir nicht, nach dem Tode Silber nachzuweisen. Bei der geringen, kaum einige C.-Ctm. betragenden Menge der Galle bin ich übrigens nicht geneigt, auf dieses Resultat besonderes Gewicht zu legen.

Zur Ermittlung des Silbers aus organischen Gemengen habe ich die meisten der bisher gebrauchten Methoden versucht; aus mehreren derselben combinirte ich mit einiger Zuthat folgendes Verfahren, welches mir sehr befriedigende Resultate lieferte:

Die organischen Massen werden nach dem Verfahren von Babo-Fresenius mittelst Chlor zerstört; alles in denselben enthaltene Silber geht dabei in Chlorsilber über, ob es nun als Albuminat, oder als Sulfid (Koth, in Fäulniss übergangene Substanzen) anwesend war. Das Chlorsilber ist nicht flüchtig und bildet grösstentheils einen

1) Cit. bei Husemann.
2) Cit. bei Liouville.

weissgelben Niederschlag, in dem eventuell etwas Chlorblei enthalten sein könnte; deshalb wird er auf dem Filter mit warmer Salzsäure, und darauf behufs Entfernung dieser und des Chlorkalis mit heissem Wasser so lange ausgewaschen, bis die abtropfende Flüssigkeit vollkommen neutral ist, mit Silbersalpeter keinen Niederschlag bildet und ohne Rückstand verdampft. — All diese Waschflüssigkeiten werden mit dem ursprünglichen Filtrat vereinigt, und in dasselbe, zur Gewinnung des wenigen Chlorsilbers, das durch die Salzsäure gelöst wurde, Schwefelwasserstoff geleitet. Das Schwefelsilber wird neuerdings dem Chlorverfahren unterzogen — mit möglichst wenig Salzsäure und chlorsaurem Kali — und das so gewonnene, gewöhnlich sehr wenige Chlorsilber mit dem vorigen vereinigt. Das gesammte Chlorsilber wird nun getrocknet und in Ammoniak oder unterschwefligsaurem Natron gelöst. Bei dieser Behandlungsweise erhalten wir nach einige Stunden langem Stehen alles Chlorsilber im Filtrat gelöst und von dem als Verunreinigung etwa vorhanden gewesenen Blei getrennt. Unterschwefligsaures Natron wird bei organischen Gemengen zweckmässiger angewendet, als das Ammoniak, da das Babo-Fresenius'sche Verfahren die Fette unzerstört lässt, diese aber dem Chlorsilber anhaftend mit dem Ammoniak Seifen bilden, welche der weiteren Prozedur sehr hinderlich sind. In die Lösung des Chlorsilbers leitet man nun von neuem Hydrothiongas, fängt das Silbersulfid auf einem kleinen Filter auf, wäscht es mit Wasser gehörig aus, spült es vom Filter und trocknet bei gelinder Wärme. Diese Art der Abscheidung des Silbers ist der Neutralisation mit Mineralsäuren vorzuziehen, da bei letzterer auch viel Schwefel präcipitirt, auch etwas Schwefelsilber gebildet wird; ferner wird vor Einleitung des Schwefelwasserstoffes die filtrirte und neutrale Lösung in unterschwefligsaurem Natron zweckmässig mit Ammoniak etwas alkalisch gemacht, weil das Silbersulfid so viel schneller und vollkommener ausgeschieden wird. Das Schwefelsilber wird mit dem entsprechenden Gewichte kohlensaurem und zweimal so viel salpetersaurem Natron vermischt und dieses Gemenge in kleinen Portionen in etwas salpetersaures Natron gebracht, welches in einem Porzellantiegel mit bleifreier Glasur geschmolzen wurde, und dann so lange geglüht, bis die ganze Masse durchsichtig wird. Den Kohlen- und salpetersauren Alkalien ist bei dieser Reduction vor dem Cyankali der Vorzug zu geben, da sich bei dem späteren Auswaschen das Silber im Cyankali wieder löst. Nach dem Auskühlen wäscht man die Natronsalze mittelst einer Mischung von gleichen Mengen absoluten Weingeistes und destillirten Wassers aus; das Silber bleibt dabei

als regulines Erz oder als Oxyd zurück; dieses wird in Salpetersäure gelöst, die überschüssige Säure auf dem Sandbade ausgetrieben, und das rückständige salpetersaure Silber nochmals umkrystallisirt und in Wasser gelöst. Mit dieser Lösung kann man nun die Identitätsreactionen vornehmen. Unter Letzteren, die allgemein bekannt, will ich nur eine, von Dragendorff erwähnte, hervorheben, deren ich mich zum Nachweise kleiner Mengen Silbers öfters mit Erfolg bediente. Aus dem salpetersauren Silber fällt man mittelst Natriumchlorid Chlorsilber, löst den Niederschlag in Cyankali und leitet durch die Lösung den Strom eines Kupfer-Zinkelementes, dessen einer Pol ein kleines Stückchen Graphit aus einer Bleifeder, der andere ein Kupferdraht ist. Auf letzteren schlägt sich das Silber als weisser Beschlag nieder und kann durch Erhitzen von dort nicht entfernt werden.

Budapest im August 1877.

XI.

Experimentelle Untersuchungen über Typhus abdominalis.

Von

Dr. Ludwig Letzerich
in Braunfels.

(Hierzu Tafel III.)

I.

In einer in Virchow's Archiv [1]) erschienenen ersten Arbeit habe ich gezeigt, dass in dem Blute der an Typhus Erkrankten stets isolirte Kokken und Plasmakugeln zu finden sind, von welchen sich die letzteren in Geléeculturkammern auffallend rasch zu Mikrokokkencolonien entwickeln. Seit der Veröffentlichung dieser Arbeit war es mir möglich in einigen weiteren Fällen die Blutuntersuchungen fortzusetzen und durch dieselben meine bereits angegebenen Resultate wiederholt bestätigt zu sehen.

Die isolirten Kokken (Kugelbakterien, Sphaerobacteria) des Typhusblutes stellen äusserst kleine, runde oder eiförmig-elliptische, glänzende Körperchen dar, welche in dem Blutplasma sich bewegen, d. h. sich drehen und bei dieser Drehung Zickzackbewegungen ausführen, jedoch bei Weitem nicht so lebhaft wie die isolirten Kokken der Diphtherieorganismen. Die Widerstandsfähigkeit jener Kokken gegen Säuren und Alkalien ist keine sehr grosse, sie verlieren, sobald diese Stoffe eine gewisse Concentration besitzen ihre Bewegung und ihren Glanz, werden matt, durchsichtig und verschwinden endlich fast ganz, so dass deren Contouren selbst mit guten Immersionslinsen kaum zu erkennen sind. In verdünnter Essigsäure und in schwachen Lösungen von kohlensaurem Natron verblassen sie nicht so rasch, sondern behalten, wenn auch die Beweglichkeit aufgehört hat, längere Zeit ihre mattglänzende protoplasmatische Beschaffenheit.

1) Studien über Typhus abdominalis. 68. Band.

Durch Grössenzunahme, d. h. einfaches Wachsthum entstehen aus den isolirten Kokken verschiedene grosse und verschieden gestaltete Plasmakugeln, in welchen sich in dem Centrum gewöhnlich beginnend und nach der Peripherie fortschreitend, anfänglich Stäbchen- dann Körnchencolonien entwickeln. Wo das Protoplasma der Plasmakugeln nicht vollständig zur Entwicklung dieser Colonien verbraucht wurde zieht sich das übrig bleibende zu kleinen Kugeln zusammen und schnürt sich von der betreffenden Colonie ab. Anfänglich zeigen die Colonien die Gestalt des Muttergebildes (Zooglöaform), sehr bald aber werden sie durch Auswaschen, in Folge einer Vermehrung ihrer Körnchenelemente grösser und nehmen eine unregelmässige Gestalt an. Die in der hyalinen Substanz eingebetteten und zusammenhängenden Körnchen können nun in kleine kurze Kettchen (Torulaform) und diese wieder durch Abschnürung in bewegliche runde Körnchen (isolirte Kokken, Bakterien) zerfallen.

Die verschiedenen Formen, unter welchen der Mikrococcus typhi abdominalis im menschlichen und im thierischen Körper vorkommt, glaubte ich hier noch einmal in aller Kürze den Lesern dieses Archivs vorführen zu müssen um diese Arbeit so viel als möglich vollständig zu geben und Wiederholungen zu vermeiden. In einer späteren Arbeit werde ich auf die morphologischen Unterschiede, z. B. zwischen dem Mikrococcus typhi abdominalis und dem Mikrococcus diphtheriticus durch Mikrophotogramme aufmerksam machen, zum Beweise dafür, dass die verschiedenen pathogenen Schistomyceten verschiedene Gebilde, auch in morphologischer Beziehung darstellen.

Wenden wir nach dieser Abschweifung unsere Aufmerksamkeit der Untersuchung des frischen Blutes der Typhuskranken wieder zu, so sehen wir auch hier, wie bei anderen Schistomycosen als Gesetz, dass nur zwei Formen der Organismen in demselben kreisen: die isolirte Kokken- (Bakterien) und Plasmakugelform (Taf. III) Fig. 1 *a*, *b*. Das Blut stellt ein in steter Bewegung begriffenes, mit flüssiger Intercellularsubstanz versehenes Gewebe dar, in welchem die beiden Formen der Organismen einmal nicht Zeit gewinnen können sich weiter zu entwickeln und ferner die zu ihrer Weiterentwicklung absolut nöthige Ruhe mangelt. Und doch erhält man auf der Höhe der Krankheit nach tiefen Einstichen in die vorher mit Carbolsäurelösung gereinigte Haut des Vorderarmes sehr häufig unregelmässige der Form unregelmässiger Protoplasmakugeln entsprechende, zusammenhängende Mikrokokkencolonien, Fig. 1 *c*. Diese Colonien stammen indessen nicht aus dem Blute, sondern aus Lymphräumen und durch den Stich getroffenen Lymphgefässen der tiefern Unterhautbindegewebsschichten,

sowie denjenigen der Muskeln; sie werden nur durch die hervorquellenden Blutstropfen aus diesen mit verletzten Gebilden ausgespült. Das Gleiche habe ich öfters auch an meinen Versuchsthieren zu sehen Gelegenheit gehabt, und es mögen wohl die Phänomene des Sehnenhüpfens und der fibrillären Muskelzuckungen, allerdings im Zusammenhang mit der abnormen Blutbeschaffenheit, hierin ihren Grund haben. Die in dem Blute kreisenden beiden genannten Formen der Organismen wandern auch beim Typhus durch die Wände der Capillaren in die Gewebe, speciell in die Lymphräume derselben hinein, woselbst sie die nöthige Zeit und Ruhe finden in grössere oder kleinere Colonien sich zu verwandeln. Wahrscheinlich treten, in Folge einer solchen Weiterentwicklung, in den Nerven und in den contractilen Geweben locale, theils mechanische, theils chemische Reize auf, welche möglicher Weise zu leichteren oder schwereren motorischen Ausschlägen Veranlassung geben können. Ebenso wie die in die Organgewebe, d. h. deren Lymphräume, eingewanderten isolirten Kokken und Plasmakugeln zu Mikrokokkencolonien und Mikrokokkenrasen weiter sich entwickeln, gelingt es sehr leicht, auch ausserhalb des menschlichen und thierischen Körpers, diese Weiterentwicklung in den Geléekulturkammern deutlich zu verfolgen. Ich habe das Nähere darüber schon in meiner ersten Arbeit mitgetheilt, auf welche ich hier verweise.

II. Experimentelles.

Zu den Experimenten wurde der, nach einer bereits in meiner früheren Arbeit angegebenen Methode ausgewaschene Typhusstuhl eines schwer kranken und einige Tage nachher gestorbenen, jungen, kräftigen Mannes benutzt. Nach dem Absetzen der Organismen wurde auch hier mittelst einer Capillarpipette etwa 0,5 C.-Ctm. desselben unter der klaren Schichte des destillirten Wassers für jeden Versuch aufgesaugt und mit einer Pravaz'schen Spritze in die rechte Lendengegend zweier vollständig gesunden munteren Kaninchen subcutan injicirt. Beide Thiere hielt ich in besonderen Räumen getrennt und gab denselben Grünfutter, Runkelrüben und abgekochte Kartoffeln zu fressen.

Die Injection beider Thiere fand am 16. Januar 1877 statt.

1. Das eine Kaninchen von weiss und grauer Farbe zeigte am zweiten Tage nach der Injection geschwollene Lymphdrüsen in der rechten Lumbar- und Bauchgegend, welche durch hart und resistent anzufühlende Lymphgefässstränge mit einander verbunden waren. Die Ohren fühlten sich heiss an, zeigten starke Injectionsröthe und

die Fresslust war bedeutend vermindert. Die Schwellungen der Drüsen und der Lymphgefässe nahmen bis zum achten Tage nach der Infection stetig zu, von da an wieder ab, so dass die letzteren am vierzehnten Tage die Dicke eines mächtig starken Bindfadens darboten und sehr deutlich als resistente Strängchen gefühlt werden konnten. Die Veränderung in den Drüsen blieb, wie die der Lymphgefässe, als mässige, harte Schwellung bis zum Tode bestehen.

An der Stichnarbe kam es zur Bildung eines kleinen, etwa 1 Ctm. im Durchmesser grossen Abscesses, der sich am neunten Tage spontan öffnete, eine dicke, zähe Zellenmasse entleerte und schon am dreizehnten Tage vollständig geheilt war. Am 7. Februar fand ich das Thier todt im Stalle auf der rechten Seite liegend. Das Allgemeinbefinden desselben war während der Krankheit ausserordentlich variabel, bald fand ich es in heftiger Fieberhitze in einer Ecke sitzend und ohne jedwede Fresslust, bald fehlte das Fieber und die Fresslust war gut. In den letzten Lebenstagen stellten sich diarrhoische Stühle ein, welche die Haare um den Anus beschmutzten, wobei hochgradiger Meteorismus nachgewiesen werden konnte. Zwischen der Infection am 16. Januar und dem Tode, der am frühen Morgen des 7. Februar eingetreten sein musste, da die Leiche sich noch warm anfühlte, lagen 21 Tage.

Sectionsergebniss.

Wie bei meinen früheren Versuchen fielen auch hier nach der Eröffnung der Leibeshöhle, die mit wässriger, röthlich-gelber Flüssigkeit, welche mit Gasbläschen durchsetzt war, prall angefüllten Dünndarmschlingen sofort in die Augen. Nach dem vorsichtigen Herauspräpariren des Magens und des ganzen Darmkanals fand ich, dass diese Flüssigkeit den gesammten Dünndarm in all seinen Abschnitten erfüllte und nach dem Entleeren nur wenig zähere Schleimflocken enthielt. Die Darmwand selbst zeigte eine schlaffe Beschaffenheit. Die venösen Gefässchen, namentlich diejenigen der Schleimhaut, waren mit dunklem Blute erfüllt. Die Umgebung der Peyer'schen Plaques in dem untersten Abschnitt des Dünndarms (Ileum) zeigte eine dunkelrothe Färbung; das Centrum desselben erschien heller, theils gelbröthlich, theils mehr rosaroth gefärbt. Sie prominirten über die Schleimhaut, fühlten sich hart, resistent an und hier und da war das Centrum zerfallen und mit leicht abstreifbaren feinbröcklichen Massen bedeckt.

Magen sehr wenig mit Speiseresten angefüllt, ziemlich bedeutend aufgebläht; Wand schlaff und blass.

Dickdarm injicirt. In dem oberen Abschnitt fanden sich sehr dünne mit bedeutenden Gasmengen durchsetzte Kothmassen, ebenso in dem unteren Abschnitt, woselbst jedoch auch breiig-teigige Scybala und zwischen denselben grosse Gasblasen vorhanden waren.

Milz klein, Kapsel runzlich. Das Parenchym des Organs war hellroth gefärbt, etwas derb und über den Schnittflächen prominirten die Milzbälkchen.

Leber dunkelbraunroth von Farbe. Die Schnittfläche, welche fast gleichmässig braunroth gefärbt erschien, bedeckte sich vor dem Abstreichen mit grossen Quantitäten dunklen Blutes. Die Venen, namentlich die dem System der Vena portarum angehörigen kleinen Gefässe waren mit schwach geronnenem, dunkel-heidelbeerfarbenem Blute strotzend angefüllt. Die Ränder der Leberlappen stumpf, rund; Kapsel des Organs gespannt, straff.

Nieren dunkel gefärbt; Kapsel straff. Rindensubstanz nach dem Abstreichen des ausgetretenen dunklen Blutes, von dunkelrother Farbe. Marksubstanz blass, mit feinen dunklen Blutgefässchen durchsetzt. Die gereinigte Schnittfläche beider Substanzen erschien bei schräg auffallendem Lichte etwas glänzend.

Mesenterialdrüsen bedeutend vergrössert, blass, markig infiltrirt.

Mesenterium stark bluthaltig, d. h. die venösen Gefässchen mit dunklem heidelbeerfarbenem Blute erfüllt.

Pankreas blutreich; im Parenchym nichts Abnormes zu erkennen.

Herz welk, schlaff, blass. Im Herzbeutel fand sich ziemlich viel helles gelbliches Serum.

Lungen in den oberen Lappen blass; die unteren hellroth gefärbt mit braunrothen Inseln durchsetzt.

Der gesammte Dünndarm, die Milz, Leber, Nieren, Mesenterialdrüsen, der Dickdarm und das Herz, sowie die unteren Lungenlappen wurden gleich im frischen Zustande untersucht und dann zur Erhärtung in Spiritus eingelegt.

2. Das andere Kaninchen von grau und weisser Farbe, zeigte am zweiten Tage nach der Infection von der etwas geschwollenen Einstichstelle ausgehende, über die rechte Lumbar- nach der rechten Bauchgegend hinziehende strangförmige, resistent anzufühlende Schwellungen der Lymphgefässe. Ich fühlte deren drei als etwas divergirende Strahlen sehr deutlich unter der Haut in der bezeichneten Weise verlaufen. Schon am fünften Tage entstand ein kleiner Abscess in der Umgebung der Stichnarbe, welcher am zehnten Tage

spontan sich öffnete und am vierzehnten Tage geheilt war. Am vierten Tage nach der Infection schwollen einige Lymphdrüsen der rechten Seite mässig stark an, so, dass jetzt auch hier wie bei dem ersten Thiere die geschwollenen Drüsen mit den resistenten Lymphgefässen communicirten. Vierzehn Tage nach der Infection stellten die Lymphgefässstränge feine harte Fädchen dar, während die Drüsen bis zum Tode mässig geschwollen blieben.

Auch bei diesem Versuchsthiere wechselte das Krankheitsbild ausserordentlich.

Vom 21. Tage nach der Infection trat abwechselnd mit normaler Oeffnung Diarrhoe auf, die schliesslich sehr heftig wurde und bis zum Tode, welcher am 6. März Mittags erfolgte, anhielt.

Es lagen demnach zwischen der Infection und dem Tode des Thieres 48 Tage.

Sectionsergebniss.

Leiche hochgradig abgemagert; Schleimhäute der Nase und Lippen, sowie die der Wangen auffallend blass. Haare um den Anus mit dunkel-röthlichgelben sehr dünnen Kothmassen stark durchtränkt und verunreinigt. Einige geronnene, hellgelblich gefärbte Flocken hingen aus der Afteröffnung heraus.

Nach der Eröffnung der Leibeshöhle waren sofort die mit flüssigen Massen prall angefüllten, sehr injicirten und roth gefärbten Dünndarmschlingen zu erkennen.

Magen zusammengefallen, schlaff, enthielt nur wenige breiige Massen. Wand blass, von injicirten venösen Gefässchen durchzogen.

Nach dem vorsichtigen Herauspräpariren des Magens mit dem gesammten Dünndarm zeigte sich folgender interessante Befund.

Zwölffingerdarm hellröthlich gefärbt, ausgedehnt. Bei der Eröffnung desselben flossen reichliche Mengen einer trüben, gelblich gefärbten, hier und da fadenziehende Schleimmassen enthaltenden Flüssigkeit aus. Schleimhaut mit schlaffen Zotten, zeigte auf dem Durchschnitt zahlreiche mit heidelbeerfarbenem Blute strotzend erfüllte kleine Venen und erweiterte Capillaren.

Oberer Abschnitt des Dünndarms (Jejunum) etwas dunkler roth gefärbt, sonst derselbe Befund wie bei dem Zwölffingerdarm. Die venösen Gefässchen und Capillaren der Schleimhaut in grösserer Menge und noch bedeutender mit ebenso gefärbtem Blute überfüllt.

Unterer Abschnitt des Dünndarms (Ileum) sehr dunkel, fast braunroth von Farbe zeigte, schon von aussen sichtbar, linsen- bis kaffeebohnengrosse resistent anzufühlende Stellen, welche an ihrer Peripherie braunroth, in der Mitte etwas heller gefärbt erschienen.

Nach der Eröffnung des Darmabschnittes floss eine intensiv blutig gefärbte trübe Flüssigkeit aus, wobei hell schmutziggelbe Fibrinflocken bis zur Länge von 2½ Ctm., theils in der Flüssigkeit schwimmend, theils lose über der Schleimhaut lagernd, zum Vorschein kamen. Nach dem Abspülen der Flocken, welches leicht zu bewerkstelligen war, konnte man die roth gefärbten Zotten deutlich erkennen. Die Oberfläche der Schleimhaut machte hierdurch den Eindruck eines rothsammetartigen Ueberzuges.

Die bezeichneten linsen- bis kaffeebohnengrossen an der Peripherie braunroth in dem Centrum heller gefärbten resistenten Stellen waren auf ihrer, dem Lumen des Darms zugekehrten Fläche zum grössten Theile mit bröcklichen Detritusmassen bedeckt, zwischen welchen geronnenes Blut sich befand. Auf Durchschnitten konnte man die geschwürig entarteten, vergrösserten Peyer'schen Plaques mit blossen Augen deutlich erkennen. Ein verhältnissmässig kleiner Theil dieser Gebilde befand sich nicht in dem Zustande der geschwürigen Entartung, sondern in dem der Infiltration und Schwellung.

Dickdarm in allen Abschnitten injicirt, enthielt eine Menge sehr dünner mit blutig gefärbter Flüssigkeit vermischter Kothmassen — Scybala waren nirgends zu sehen.

Milz sehr klein; Kapsel sehr runzlich. Das Parenchym war bedeutend vermindert, fast trocken, hellroth gefärbt. Es sprangen nach dem Durchschneiden des Organs die Milzbälkchen bedeutend vor.

Leber blass, Leberinselchen verwischt; Vasa centralia injicirt, häufig erweitert. Lappenränder nicht rund; Kapsel runzlich.

Nieren von heller Farbe; Kapsel schlaff. Rindensubstanz etwas dunkler gefärbt als die Marksubstanz. Auf Durchschnitten trat aus der ersteren und zwar aus den venösen Gefässchen heidelbeerfarbenes Blut punktförmig aus.

Mesenterialdrüsen ungemein vergrössert; sehr blass, fast weiss, markig infiltrirt.

Mesenterium. Die venösen Gefässe waren mit heidelbeerfarbenem Blute bedeutend überfüllt.

Pankreas sehr blutreich; Parenchym auf Durchschnitten bei schräg auffallendem Lichte glänzend, etwas weich.

Herz sehr welk und schlaff, zeigte eine blasse Färbung. Im Herzbeutel befand sich eine Menge gelblich gefärbtes, trübes Serum. Die venösen Gefässe desselben waren ziemlich stark injicirt.

Lungen. Auf der linken Seite waren sämmtliche Lappen mit grossen dunkelrothen Inseln durchsetzt. Rechts derselbe Befund nur in den unteren Lappen.

Der ganze Dünndarm, Milz, Leber, Nieren, Mesenterialdrüsen, Herz und Lungen wurden frisch untersucht und dann zum Behufe der Erhärtung in gewöhnlichen Spiritus eingelegt.

Im Ganzen habe ich vier Infectionsversuche, je zwei mit ein und demselben Material, angestellt. In meiner ersten Arbeit habe ich zwei dieser Versuche veröffentlicht, von welchen ich das erste Thier vierzehn Tage nach der Infection tödtete; das andere Thier starb am 20. Krankheitstage. Der bei allen Thieren in verschiedenen Graden gemeinsame Befund war die Localisation des Krankheitsprocesses im Darmkanal nach folgender Uebersicht.

1. Inficirt p. os am 1. März 76.	Graues Kaninchen. Darmwand blutreich. Der Inhalt des Zwölffingerdarmes bis über die Hälfte des oberen Abschnittes des Dünndarmes bestand aus einer gelblichen trüben gashaltigen Flüssigkeitsmasse. Follikel infiltrirt. Absichtlich getödtet am 14. Tage.
2. Infic. durch subcut. Injection am 1. März 76.	Rothes Kaninchen. Der Zwölffingerdarm und der gesammte Dünndarm war mit einer trüben gelblichen Flüssigkeit strotzend erfüllt. Follikel der Peyer'schen Plaques geschwellt, infiltrirt. Am 20. Tage nach der Injection gestorben.
3. Infic. durch subcut. Injection am 16. Jan. 77.	Weiss und graues Kaninchen. Darmwand schlaff, die venösen Gefässchen der Schleimhaut injicirt. Der Inhalt des gesammten Dünndarmes bestand aus einer trüben gelblichen etwas flockigen Flüssigkeit. Follikel geschwellt, infiltrirt, zum Theil geschwürig entartet. Krankheitsdauer 21 Tage.
4. Infic. durch subcut. Injection am 16. Jan. 77.	Grau und weisses Kaninchen. Darmwand schlaff, sehr stark injicirt. Der Zwölffingerdarm von rother, der obere Abschnitt des Dünndarmes von dunkelrother, der untere Abschnitt desselben von fast braunrother Farbe. Der Inhalt in den oberen Abschnitten bestand aus einer trüben gelblichen, in dem unteren Abschnitt dagegen aus einer intensiv blutig gefärbten, mit Fibrinflocken durchsetzten Flüssigkeit. Follikel grösstentheils geschwürig entartet. Krankheitsdauer 48 Tage.

Wir sahen also, dass die Peyer'schen Plaques in dem ersten Falle geschwollen, resistent und hart, in dem zweiten Falle bedeutender geschwollen und ebenfalls resistent erschienen, dass aber nirgends eine Spur von Geschwürsbildung vorhanden war. In dem dritten Falle boten die Gebilde dieselbe Veränderung dar; ihre Umgebung war indessen stärker injicirt, daher viel dunkler in der Färbung und ein Theil derselben befand sich in dem Zustande der geschwürigen Entartung. Der vierte Fall zeigte die charakteristischen

Geschwürsbildungen in eclatanter und ausgedehnter Weise, welche zu bedeutenden Blutungen in dem Darmkanal Veranlassung gaben. Ausser den charakteristischen Geschwüren der Peyer'schen Plaques habe ich in dem vierten Falle noch eine, nach demselben Modus entstehende, kleine Geschwürsbildung in der Schleimhaut des Ileum gesehen, auf die ich bei der Erörterung der Entwicklung des typhösen Processes in der Darmschleimhaut zurückkommen werde.

Wie aus den Sectionsprotokollen ersichtlich ist, waren die pathologischen Veränderungen der inneren Organe sehr verschieden und wie wir später sehen werden, waren sie abhängig von der verschiedenen Menge der in sie eingewanderten Organismen.

III. Entwicklung des typhösen Processes in der Darmschleimhaut.

Wir besitzen eine ausgezeichnete Beschreibung des „typhösen Processes auf der Krummdarmschleimhaut" von Rokitansky, die ich wohl als bekannt voraussetzen darf. Ich erinnere nur daran, dass wir es bei diesen Processen nicht mit Exsudationen, sondern mit zelligen (markigen Virchow) Infiltrationen zu thun haben. Die Ursache jener Infiltrationen und das Verhältniss derselben zu den verschiedensten Graden des typhösen Processes bis zur Geschwürsbildung darzulegen ist die Aufgabe dieses Abschnittes meiner Arbeit.

Die Organismen des Typhus abdominalis gelangen wohl am häufigsten durch unreines Trinkwasser[1]) in den Verdauungstractus des Menschen, in seltneren Fällen mag auch eine Uebertragung auf indirectem Wege z. B. durch die Lungen stattfinden können. Meine Experimente beweisen, dass die Organismen des Typhusstuhles des Menschen, gleichgültig ob sie hier oder durch subcutane Injection in den Körper von Kaninchen eingebracht werden, echten Abdominaltyphus erzeugen. Die Veränderungen in dem Darmkanal sind in allen Fällen makroskopisch und mikroskopisch gleich und nur gradweise verschieden. Die Schwellungen der Lymphdrüsen und der Lymphgefässe in dem subcutanen Bindegewebe nach der subcutanen Injection, welche wenige Tage nach der Injection auftreten, ja sogar

1) Sehr wichtige Beobachtungen in dieser Richtung sind von C. Gerhardt (damals in Jena) „Typhoidinfection durch Trinkwasser" (Correspondenzblätter des allgemeinen ärztlichen Vereins von Thüringen. No. 2. 1874), Haegler, „Beitrag zur Aetiologie des Typhus und zur Trinkwasserlehre" (D. Arch. f. klin. Med. XI. S. 237). Weisflog, „Ueber die Typhusepidemie von 1872 zu Elterlein." (Ibid. XII. S. 320) und A. Biermer, „Ueber Entst. und Verbr. des Abdtyph." (Samml. klin. Vorträge No. 53) erschienen.

die Abscedirungen in der Umgebung der Einstichsöffnungen, resp. Narben sind zellige Infiltrationen und durchaus nicht als Eiterungen im gewöhnlichen Sinne aufzufassen.

Sobald die Typhusorganismen in die Darmwand gelangen, sei es aus dem Darmlumen zwischen und durch die Cylinderzellen in die Chylusräume, oder indirect durch die Blut- und Lymphbahn eben dahin, beginnt eine lebhafte Vegetation. In die Chylusräume der Zotten und in das lockere adenoide Gewebe der Darmschleimhaut wandern isolirte Kokken und Plasmakugeln, welche sich vergrössern und durch Theilung vermehren, so dass die verschiedensten Grade dieses Vorganges in mehr oder weniger stark ausgeprägten Bisquitformen und zusammenhängenden Häufchen leicht und deutlich zu erkennen sind. Nach der Vermehrung der Plasmakügelchen und Kugeln verwandeln sich dieselben sehr bald in anfänglich zerstreut liegende, später bei ihrem Wachsthum häufig confluirende Mikrokokkencolonien. Von diesen Colonien lösen sich eine Menge Körperchen ab (isolirte Kokken), welche in das noch freie adenoide Gewebe der Schleimhaut und in die noch freien Chylusgefässe derselben gelangen und hier denselben Umwandlungsprocess in Mikrokokkencolonien durchmachen. So nimmt mit der Steigerung der Krankheit, resp. des Localprocesses die Vermehrung der Schistomyceten in der gesammten Dünndarmschleimhaut, besonders aber in der des Ileum zu, bis fast das ganze Gewebe mit den Chylusgefässen und den Chylusräumen der Zotten von den verschiedenen Formen der Organismen zum Theil strotzend erfüllt sind und das Bild einer ausserordentlich hochgradigen Schleimhautmycose zeigen. In den Chylusgefässen setzt sich die Mycose bis über die Musculosa der Mucosa und die Muskelschichten hinaus sehr häufig fort. Die Chylusräume und Gefässe behalten in Folge der so enormen Wucherung ihre normale Weite nicht, sondern erscheinen öfters zwei- bis vierfach vergrössert. Auch in den Lieberkühn'schen Drüsen, namentlich im Grunde derselben, fehlt eine eben solche Wucherung der Schistomyceten nie.

Schon im Beginn der geschilderten Einwanderung und Vermehrung in dem Gewebe der Schleimhaut bewirken sie dort eine Vermehrung und Neubildung von Bindegewebszellen. Mit der fortschreitenden Entwicklung nimmt auch die Vermehrung und Neubildung dieser Zellen, welche gross sind, helles etwas granulirtes Protoplasma, einen oder mehrere schöne, grosse, runde Kerne mit einem oder zwei Kernkörperchen, besitzen, zu. Beides, die Wucherung der Schistomyceten und die Vermehrung und Neubildung der Zellen gibt schon sehr frühe zu einer Stauung des Blutes in den venösen Ge-

fässchen und Capillaren Veranlassung, welche auf der Höhe des Processes ihren höchsten Grad erreicht und zu capillären Hämorrhagien, sowohl in dem Schleimhautgewebe, als auch in den Zotten, die dann kolbig angeschwollen und mit rothen Blutzellen erfüllt sind, führt.

Wie diese Veränderungen im Allgemeinen gradweise in der Schleimhaut, namentlich der des Ileum, beobachtet werden, findet das Gleiche in noch höherem Maasse in der Umgebung der Peyer'schen Plaques statt. Die ganz in der Nähe der einzelnen Follikel, in verschiedenen Richtungen dieselben umziehenden Chylusgefässe sind oft prall mit den Organismen erfüllt. In frühen Stadien des Localprocesses findet man auch in den Follikeln der Peyer'schen Plaques isolirte Kokken und Plasmakugeln, Fig. 2 *a* (Taf. III), letztere häufig in grossen Haufen, theilweise farblos, glänzend, theilweise grünlich-gelb gefärbt. (Wahrscheinlich liegt die Ursache der inconstanten Färbung in der zufälligen Aufnahme [Imbibition] von Gallenfarbstoffen, wenn die Plasmakugeln aus dem Darm einwandern, oder von Blutfarbstoff, wenn sie den Kreislauf passirt haben.) Auch sieht man dann deren Umwandlung in Mikrokokkencolonien, Fig. 2 *b*; später aber, wenn die Vermehrung der Zellen in den Follikeln einen gewissen Grad überschritten hat, kommen nur isolirte Kokken und kleinere farblose Plasmakugeln zur Beobachtung.

In dem Deckgewebe, welches kuppelförmig die Follikel der Peyer'schen Plaques überzieht, findet ganz dieselbe Wucherung der Schistomyceten und Neubildung von Zellen, wie in dem diese Plaques umgebenden Gewebe statt. In einem gewissen Grade der Ausbreitung der Organismen stossen sich die Cylinderzellen, welche das Deckgewebe überziehen, ab und die Wucherungen gelangen, dieses durchsetzend, an die Oberfläche. Gleichzeitig bewirken dieselben eine nekrotische Abstossung anfänglich kleiner Gewebspartien, Fig. 5 *A*, *aa*, (Taf. III) später grösserer Massen. Man sieht in den nekrotischen Partien des Deckgewebes, Fig. 5 *A*, *a*[1] mit starken Linsen [1]) Fig. 6 (Taf. III) die die nekrotische Abstossung bewirkenden Mikrokokkencolonien in mitunter sehr bedeutender Ausdehnung. Noch ehe die Nekrotisirung des ganzen Deckgewebes stattgefunden hat, bemerkt man in dem Parenchym der Follikel Spalten, Fig. 5 *A*, *b*, welche wahrscheinlich in Folge des verminderten Druckes, durch Aufhebung der Gewebsspannung, entstehen. (Die Zeichnungen betreffen randständige Follikel aus verschiedenen Plaques.) Ist nun das ganze

1) Mit ausgezeichnetem Immersionssystem No. IX mit Correction, von Seitz in Wetzlar bezogen, gezeichnet.

Deckgewebe nekrotisch zerfallen, so findet eine Oeffnung der betreffenden Follikel statt, wobei verschieden grosse Mengen von deren zellig-kernigem Inhalt auf die Schleimhaut entleert werden, Fig. 5*B, a*. Dies ist die Genese des charakteristischen typhösen Follikulargeschwüres, Fig. 5*C* (schwach vergrössert), durch welches unter Umständen aus den ebenfalls nekrotisch geöffneten Blutgefässen, mehr oder weniger heftige Blutungen stattfinden, welche Blutungen übrigens auch schon früher, bei dem nekrotischen Zerfall des Deckgewebes, auftreten können.[1])

Ausser diesen Follikulargeschwüren kommt in dem typhös entarteten unteren Abschnitt des Dünndarms noch eine andere, übrigens ganz nach demselben Modus wie die nekrotische Oeffnung der Follikel stattfindet, sich entwickelnde, theils oberflächlicher, theils tiefer gehende Geschwürsform in der Schleimhaut ausserordentlich häufig vor (Versuch 3 und 4), welche beim Menschen bis jetzt noch nicht beobachtet worden ist, aber auch da vorkommen dürfte.

In Zotten, deren Chylusräume mit den Schistomyceten erfüllt sind, findet in den meisten Fällen eine Wucherung derselben in das Gewebe hinein statt, wobei auch hier eine bedeutende Vermehrung resp. Neubildung von Bindegewebszellen verbunden ist. An den Zottenspitzen gelangen die Organismen an die Oberfläche, Fig. 4*c* (Taf. III), bewirken daselbst Gewebsnekrose, Fig. 4*d*, wodurch verschieden grosse Theile des Zottengewebes abgestossen werden, und geben so zur Bildung oberflächlicher Zottengeschwürchen Veranlassung. Derselbe Process vollzieht sich sehr oft auch am Zottengrunde, stets ausgehend von den Mikrokokkencolonien der Chylusräume und führt dann zu tiefergehenden Schleimhautgeschwüren an Stellen, wo keine Peyer'schen Plaques vorhanden sind. Ich habe derartige Geschwüre, nachdem ganze Zotten nekrotisch abgestossen worden, von unregelmässig trichterförmiger Gestalt, deren grösster Durchmesser dem Lumen des Darmes zugekehrt erschien, ziemlich tief in die Schleimhaut, indessen in der Regel nicht über die Musculosa der Mucosa hinab, verfolgen können. Es sind dies stets, auch wenn sie tiefer gehen, kleine mikroskopische Geschwürchen, in welchen immer grosse, schöne Mikrokokkencolonien wahrgenommen werden können.

---

1) E. Klein in London hat in einer Arbeit „Zur Kenntniss der feineren Pathologie des Abdominaltyphus" (Centralblatt f. d. med. Wissenschaften No. 44 und 45. 1874) die Schistomycose des Typhus beim Menschen in zum Theil ähnlicher Weise, wie ich sie durch Versuche an Kaninchen erhielt, geschildert und verweise ich zur Vergleichung auf dieselbe hin.

Ueber das Verhalten der Darmepithelien habe ich zu bemerken, dass dieselben in den oberen und mittleren Abschnitten des Dünndarms bei der hochgradigen typhösen Schistomycose in Versuch 4 zwar vorhanden, dass aber schon im Jejunum Zotten vorkommen, deren Spitzen von Epithelien entblösst waren. In den unteren Abschnitten des Dünndarms fehlten dieselben fast vollständig. In Versuch 3 waren die Zotten des Ileum stellenweise ihrer schützenden Decke beraubt und nach den übrigen Versuchen fanden sich überall die Epithelien, freilich in dem Zustande der Trübung vor.

Der typhöse Process im Darmkanale beginnt also mit der Einwanderung der Typhusorganismen in das Schleimhautgewebe. Mit der Vermehrung und Wucherung derselben halten die pathologisch-anatomischen Veränderungen gleichen Schritt; sie stehen in einem proportionalen Verhältniss zu einander. Wenn auch die Einwanderung der Schistomyceten in den meisten Fällen durch schlechtes Trinkwasser stattfindet und der Anfang der Erkrankung, wie es gewöhnlich ist mit einem Magen-Darmkatarrh, mehr oder weniger acuter Art, sich einleitet, so ist es, nach den Experimenten zu schliessen, wahrscheinlich, dass nur in denjenigen Theilen des Verdauungstractus eine ungestörte Wucherung vorkommen kann, in welchen die chemische Einwirkung der wesentlichsten Verdauungssecrete bis zu einem gewissen Grade abgeschwächt ist. Die Vermehrung der Organismen wird demnach da am bedeutendsten sein, wo die Brutstätten günstig sind. Und solche Brutstätten finden sich in den, mehr der Resorption vorstehenden unteren Abschnitten des Dünndarms, hier sind eben die Chylusgefässe und die accessorischen Organe derselben, die Peyer'schen Plaques, am zahlreichsten vorhanden und auch das adenoide Gewebe vorherrschend, hier gerade sind die Bedingungen zur Localisation gegeben.

Betrachten wir nun, abgesehen von dem ersten, freiwillig unterbrochenen Versuche, die Intensität und Extensität des localen Processes, so finden wir bei den drei gestorbenen Thieren deutliche Verschiedenheiten. Die letzte Infection bewirkte bei dem vierten Kaninchen die hochgradigste Darmaffection, wie sie nur in schweren Fällen des Typhus beim Menschen vorkommt, während die locale Erkrankung im vorletzten Versuche leichter und im zweiten Versuche fast sehr leicht genannt werden kann. Ganz dieselben Erscheinungen finden wir bei vielen andern Infectionskrankheiten, so, ungemein scharf und deutlich ausgeprägt bei der Diphtherie und dem Puerperalfieber, weil das organisirte Gift derselben von den localen Herden aus unter grossen Umständen durch Wanderungen und Verbreitung mittelst

der Lymph- und Blutbahn, die inneren Organe, Milz, Leber, Nieren, das centrale Nervensystem u. s. w. attaquiren kann. Daher kann der Tod bei diesen Krankheiten in allen Stadien der localen Affectionen eintreten, wobei bald dieses, bald jenes Organ heftiger von den Schistomyceten mit ergriffen wird.

Eine constante Einwanderung der Organismen findet beim Typhus in die Milz statt. Man sieht sie hier zwischen den Faserzügen der Milzbälkchen und in und zwischen den Pulpazellen, sowie in den Malpighischen Körperchen, am häufigsten in den beiden Formen, wie sie im Blute kreisen.

Anders verhält es sich mit der Leber. Wenn auch immer bei dem typhösen Processe im Darmkanal einzelne Kokken und Plasmakugeln in und zwischen den Leberzellen, sowie in den Gefässchen und Gallengängen gefunden werden, so kann doch in diesem Organe die Einwanderung der Schistomyceten einen so hohen Grad erreichen, dass bedeutende Veränderungen und Funktionsstörungen eintreten. In meiner oben citirten ersten Arbeit hatte ich schon Gelegenheit, auf die ziemlich bedeutenden Veränderungen in der Leber in meinem zweiten Versuche hinzuweisen. Während, trotz des hochgradigen und ausgedehnten Localprocesses in Versuch 4 keine erhebliche Einwanderung in das Organ stattgefunden, war dies in Versuch 3 in bedeutender Menge geschehen. Schon makroskopisch fiel die dunkelbraunrothe Farbe der Leber, sowie deren hochgradige Ueberfüllung mit heidelbeerfarbenem Blute auf. Bei aufmerksamer Untersuchung fanden wir vorzugsweise die dem System der Vena portarum angehörenden kleineren Venen mit jenem schwach geronnenem Blute erfüllt und in demselben Kokken und Plasmakugeln der verschiedensten Grösse und hier und da kleine Mikrokokkencolonien. Das Protoplasma der Leberzellen, das interstitielle Bindegewebe und die hier verlaufenden Lymphgefässe enthielten grosse Mengen der Organismen. Die Einwanderung und Wucherung der Schistomyceten in dem Leberparenchym und in dem interstitiellen Gewebe, sowie die Gegenwart derselben in den kleineren Venen, vornehmlich derjenigen, welche dem System der Vena portarum angehören, musste zu Circulationsstörungen, d. h. hochgradigen Stauungen Veranlassung geben, wodurch es möglich ward, dass selbst Mikrokokkencolonien in jenen Gefässchen sich entwickeln konnten. Feine Schnitte, sowohl Querals Längsschnitte durch in Spiritus 48 Stunden lang erhärtete Leberstückchen, d. h. durch kleine Venen des bezeichneten Systems zeigten

in verdünntem Glycerin bei starken Vergrösserungen folgendes Bild. Innerhalb der Venenwand, Fig. 3*a* (durchschnittene Venenhälfte) (Taf. III) fanden sich in Menge etwas gelbgrünlich gefärbte Plasmakugeln, wie ich dieselben in den Peyer'schen Plaques im Beginn des typhösen Processes der Darmschleimhaut gesehen, sowie solche, namentlich kleinere, welche ungefärbt und mehr glänzend erschienen und zwischen denselben Kokken und kleinere Mikrokokkencolonien, Fig. 3*b*. Der geronnene Inhalt befand sich in der Mitte der Gefässchen, Fig. 3*c* und bestand aus rundlichen mit Blutfarbstoff gelbröthlich gefärbten Blutplasmaschollen, zwischen welchen durch geronnenes Fibrin zusammengehaltene, sehr blasse, geschrumpfte Blutkörperchen sichtbar waren, Fig. 3*y*. Ich bemerke ausdrücklich, dass die Schistomyceten der Gefässwand nicht fest anhafteten, wie dies bei den Mikrokokkenembolien der Diphtherie der Fall ist, sondern grösstentheils locker zwischen dem centralen geronnenen Inhalt und der Venenwand lagen. Aus diesem Befund scheint mir hervorzugehen, dass, nachdem die Einwanderung und Wucherung der Organismen in das Parenchym der Leber und in das interstitielle Gewebe stattgefunden, eine Stauung des Blutes in den Venen auftrat und dass erst dann als diese Stauung einen gewissen Grad erreicht hatte, die Wucherung der Schistomyceten in den venösen Gefässchen möglich ward. Dafür spricht einmal die Umwandlung der Plasmakugeln in kleine Mikrokokkencolonien, die in dem normal bewegten Blute nicht vor sich gehen kann und ferner die eigenthümliche Beschaffenheit des Blutes selbst, durch welche, in Folge der verminderten Bewegung, doch gewiss schon einige Zeit vor dem Tode eine Trennung in gefärbte, geronnene Plasmaschollen und geronnenes Fibrin, das die zelligen Elemente einschloss, angenommen werden muss.

Auch in den Nieren kommen stets die Schistomyceten vor, aber auch hier in sehr verschiedenen Mengen. In meinem ersten Versuche befanden sich in den Nierenkanälchen, deren Zellen den Zustand der trüben Schwellung zeigten, und zwar sowohl in der Markals auch in der Rindensubstanz, einzelne Kokken und Plasmakügelchen. In dem interstitiellen Bindegewebe waren nur sehr vereinzelte Kokken zu sehen. In meinem zweiten und vierten Versuche fand ich dagegen in den interstitiellen Lymphgefässen Plasmakugelhaufen und Mikrokokkencolonien, welche letztere in frischen Präparaten nach leichtem Druck auf die Deckgläschen in wurstförmiger Gestalt austraten. In ähnlicher Weise waren die Organismen auch in dem Lumen, besonders der gewundenen Harnkanälchen anzutreffen. Das Endothel war stets erhalten, das Protoplasma derselben jedoch immer

getrübt und mit dunklen, durch Acetum glaciale sich aufhellenden Körperchen durchsetzt.

Die vergrösserten Mesenterialdrüsen enthielten in allen Fällen grosse Mengen neugebildeter Zellen, zum Theil mehrere Tochter- in grossen Mutterzellen. Zwischen denselben lagen, namentlich in der Marksubstanz, Haufen von Plasmakugeln und Kokken, seltener waren Mikrokokkencolonien zu sehen.

Ueber das Herz und die Lungen habe ich nichts besonderes mitzutheilen. In ersterem Organ fand ich in allen Fällen, sowohl in den Herzhöhlen, als auch in den Herzvenen Kokken und Plasmakugeln.

In der Umgebung der mit Blut überfüllten Gefässchen derjenigen Stellen der Lungen, welche als dunkelrothe Inseln das normale Gewebe durchsetzten, befanden sich die Organismen in grosser Menge zwischen den Maschen des Bindegewebes und in den Lymphgefässen, ebenso in den Alveolen, die grösstentheils mit Wanderzellen erfüllt waren.

Ueber die mikroskopische Analyse des in allen Fällen vorhandenen flüssigen Darminhaltes verweise ich auf meine erste Arbeit, bemerke indessen, dass in Versuch 3, namentlich aber in Versuch 4, ausser den bekannten geformten Bestandtheilen, grosse Mengen rother Blutzellen, in den verschiedensten Graden der Zersetzung, gefunden wurden.

Methode der Untersuchung. Die Untersuchung der Organe wurde theils im frischen, theils im erhärteten Zustande vorgenommen. Früher benutzte ich zur Aufhellung der Gewebe eine schwache Aetzkalilösung oder eine Lösung von kohlensaurem Natron. Ich habe indessen gefunden, dass namentlich zur Untersuchung des Darmes ziemlich stark verdünnter Eisessig bessere Dienste leistet, weil derselbe die Organismen weniger angreift und die Gewebezellen, besonders deren Kerne deutlich hervortreten lässt, wodurch es möglich wird die Verhältnisse der Schistomyceten zu den Geweben und Gewebstheilen leichter und schneller zu erkennen und zu übersehen. Zu der Untersuchung frischer Präparate benutzte ich den Eisessig (Acetum glaciale der Apotheken) in der Verdünnung von 1:3. Wenn auch hierdurch schöne Bilder hervorgebracht werden, so halten sich dieselben doch nur einige Stunden, freilich Zeit genug zur Orientirung und zum Anfertigen von Zeichnungen. Nach dem Erhärten der Organe, besonders des Darmes in Spiritus nahm ich zum Aufhellen der Gewebe eine Verdünnung der Säure in dem Verhältniss 1:2. Die Schnitte liess ich 1/2 Stunde lang in einem Tröpfchen der Flüs-

sigkeit liegen, gab eine kleine Menge Glycerin zu und deckte dann erst das Deckglas auf. Hierdurch erhielt ich ausgezeichnet hübsche Präparate, die sich gut conserviren und in welchen die Zellkerne und die Schistomyceten ungemein deutlich hervortreten.

Die Resultate der vorstehend beschriebenen Versuche und die der Untersuchungen gipfeln in folgenden Sätzen:

1. Die soviel als möglich ausgewaschenen Schistomyceten des Typhusstuhles des Menschen erzeugen, gleichgiltig ob sie per os oder durch subcutane Injection in den Körper der Kaninchen eingebracht werden, auch bei diesen echten Abdominaltyphus.

2. Der typhöse Process localisirt sich auch bei den Thieren immer in dem Darmkanal.

3. Diese Localisation gibt sich kund durch eine in verschiedenen Graden auftretende Schistomycose des Darmes, besonders des unteren Abschnittes des Dünndarmes (Ileum).

4. Je nach dem Mitergriffensein der inneren Organe von den Schistomyceten des Typhus kann der Tod in allen Stadien der localen Erkrankung eintreten.

5. Der Typhus abdominalis muss im Allgemeinen als eine echte Schistomycose aufgefasst werden.

Braunfels, im April 1878.

Erklärung der Abbildungen.

(Tafel III.)

Fig. 1. Typhusblut mit Kokken und Plasmakugeln, *a*, *b*. *c* eine von dem Blut aus einem subcutanen Lymphraum ausgespülte Mikrokokkencolonie.

Fig. 2. Unterer Theil eines Follikels aus einem Peyer'schen Plaque; *a* Kokken und plasmakugelige Mikrokokkencolonien.

Fig. 3. Die Hälfte einer kleinen Lebervene; *a* Venenwand; *b* Kokken, Mikrokokkencolonien und Plasmakugeln; *c* centrales Gerinnsel; *d*, *d*, *d* gefärbte Blutplasmaschollen; *g* geronnenes Fibrin und geschrumpfte Blutzellen.

Fig. 4. Spitze einer Darmzotte aus dem Ileum; *b* Mikrokokkencolonie in dem centralen Chylusraum; *c* Wucherung derselben in das Zottengewebe; *d* nekrotisirtes Zottengewebe durch die Schistomyceten abgestossen.

Fig. 5. Zwei Follikel aus je einem Peyer'schen Plaque von deren Rande, *A*, *B*; *C* kleines typhöses Geschwür, sehr schwach vergrössert.

A, *b* Spalten im Parenchym des Follikels; *a* zum Theil nekrotisirtes Deckgewebe; *a*[1] Stelle welche das Verhältniss der die Nekrotisirung verursachenden Schistomyceten zu dem Deckgewebe bei starker Vergrösserung, Fig. 6 zeigt. *B* geöffneter Follikel; *a* Austritt des Follicularinhaltes auf die Oberfläche des geschwürig entarteten Plaques.

Fig. 6. Erklärung bei Fig. 5 *A*.

XII.

Ueber die Giftwirkungen des Nitrobenzols.

Kritisch-experimentelle Untersuchung.[1])

Von

Dr. Wilhelm Filehne,
a. o. Professor in Erlangen.

Die äussere Veranlassung zu der in nachfolgenden Blättern zu berichtenden Untersuchung gab mir die Habilitationsschrift[2]) unseres Collegen Gustav Jüdell, der am 26. October 1876 durch einen ihm wie uns gleich unerwarteten Tod plötzlich aus unserer Mitte gerissen wurde. Insbesondere war es eine von Jüdell ausgesprochene weiter unten näher zu erörternde Hypothese, die ich auf ihre Richtigkeit prüfen wollte. Einmal mit dem Gegenstande beschäftigt, begnügte ich mich mit dieser Prüfung nicht, sondern führte die Arbeit weiter, da mein Interesse für die Giftwirkung des Nitrobenzols sehr bald auf das lebhafteste erregt wurde und mehr und mehr wuchs.

Die Hypothese Jüdell's betrifft die Thatsache, dass bei den bisher beschriebenen Nitrobenzolvergiftungen (an Menschen und Thieren) zuweilen eine im Vergleich zu der deletären Wirkung lange Zeit zwischen der Application des Giftes und dem Eintritt der ersten Wirkung vergeht, während in anderen Fällen die Wirkung eine sofortige gewesen sein soll. „Interessant", sagt Boehm in dem Handbuche der Intoxicationen (Ziemssen's Sammelwerk) „wenn auch ziemlich unerklärt, ist noch die Thatsache, dass sowohl bei Thierversuchen als Vergiftungen von Menschen die Intoxicationserscheinungen oft sehr spät — mehrere Stunden bis 1 Tag — nach der Aufnahme

1) Von den im Folgenden mitzutheilenden experimentellen Untersuchungen habe ich die vivisectorischen im hiesigen physiologischen Institute, die chemischen im Laboratorium der medicinischen Klinik ausgeführt, welche beiden Institute mir von den Directoren, Herren Rosenthal und Leube, in bereitwilligster Weise zur Verfügung gestellt wurden.

2) Die Vergiftung mit Blausäure und Nitrobenzol in forensischer Beziehung. Erlangen 1876.

des Giftes zu Tage treten. Die langsame Resorbirbarkeit des Stoffes bietet den einzigen Anhaltspunkt für das Verständniss des Phänomens."

Wenn wir indessen in der Literatur uns genauer umsehen, wie viel Zeit in den einzelnen Fällen zwischen der Ingestion des Giftes und dem Beginne seiner Wirkungen verfloss, so finden wir den Ausspruch Boehm's nicht ganz gerechtfertigt. Während in einigen Fällen beim Menschen so gut wie gar keine Latenzzeit beobachtet wurde (die Wirkung sofort nach dem Genusse eintrat) findet sich als Maximum derselben in den sicher constatirten und von Anfang der Wirkung an beobachteten Fällen eine Dauer von 2—3 Stunden. Schon bei dem Falle von Schuhmacher und Spängler[1], in welchem 2½ Stunden zwischen dem Genusse und den ersten constatirten Wirkungen verflossen waren, ist es fraglich, ob der Knabe, der inzwischen zum Schlittenfahren ausgegangen war, sich nicht schon während seiner Abwesenheit von Hause unwohl gefühlt hatte. Noch mehr gilt die Vermuthung einer allzulang angenommenen Zwischenzeit für den Fall Bruglocher's[2], bei welchem Jüdell die Latenz als ca. 5½ Stunde dauernd bezeichnet: aus der Anamnese, die Bruglocher mittheilt, geht aber hervor, dass der Vergiftete mehrere (mindestens zwei) Dosen Nitrobenzolschnapses zu sich genommen hatte, und dass die letzte „wahrscheinlich grössere Portion" Abends 7 Uhr genossen wurde; um ½8 Uhr wurde er bewusstlos aufgefunden (übrigens genas er); es bleibt also möglich, dass die toxische Dosis nur ½ Stunde vor der Wirkung eingeführt wurde.

An sicher constatirten brauchbaren Fällen mit langdauernder Latenz bleiben: Treulich's[3] einer Fall (Joseph P.) mit 2 Stunden und Kreuser's[4] Fall mit ebenfalls 2 Stunden. Zwei, allenfalls drei Stunden ist also als das Maximum bisher beobachteter Latenz beim Menschen nach Einnahme von Nitrobenzol per os anzusehen.

Bei Thieren finden wir (mit einziger Ausnahme der alsbald ausführlicher zu besprechenden Letheby'schen Versuche) für die tödtlich endenden Nitrobenzolvergiftungen die gleichen Grenzen angegeben, innerhalb welcher die Latenz schwanke, nämlich: zwischen Null und drei Stunden. Immerhin sind diese Schwankungen bei Mensch und Thier erheblich genug und fordern eine Erklärung, die

1) Wiener med. Wochenschr. 1875. No. 12.
2) Aerztl. Int.-Bl. f. Bayern. 1875. No. 1.
3) Wiener med. Presse. 1870. No. 13. S. 224.
4) Würtemb. med. Corr.-Bl. 1867. No. 26.

denn Bergmann[1]) in dem Sinne gab, dass die Langsamkeit der Resorption für die Fälle mit längerer Incubation zur Erklärung heranzuziehen sei. Und in der That hat Bergmann gefunden, dass das Nitrobenzol noch nach 3 Tagen im Magen eines mit 3 C.-Ctm. Nitrobenzols per os vergifteten Hundes angetroffen werden könne. So plausibel manchem die Erklärung der langsamen Wirkung durch die langsame Resorption erscheinen mag, so ist sie doch keineswegs befriedigend. Zunächst und hauptsächlich bleibt unerklärt, warum trotz der angeblich oder erwiesenermaassen schwierigen und langsamen Resorption in vielen Fällen die Wirkung fast augenblicklich nach der Einfuhr des Giftes stattfand; man würde, sobald man die Bergmann'sche Erklärung unbedingt anerkennt, zu der Annahme gezwungen sein, dass zuweilen das Nitrobenzol sehr leicht resorbirbar ist — eine Annahme, für die jedes Material fehlt und die in sich wenig Wahrscheinliches hat. Sodann ist, falls die Bergmann-sche Erklärung anerkannt werden soll, noch eine von den zustimmenden Autoren auch wohl stillschweigend gemachte Hypothese nöthig: es wird vorausgesetzt, dass die Ausscheidung des Nitrobenzols (durch Lungen und Nieren) noch langsamer stattfinde, als die Aufnahme, so dass ein langsames Anwachsen der in den Säften kreisenden Giftmengen stattfände. Hiermit würde übrigens das baldige Auftreten von Nitrobenzol im Urine (Charvet[2])) und in der Exspirationsluft durchaus nicht im Widerspruche stehen. Die Hypothese von einer Anhäufung der Giftmengen in den Säften könnte man aufgeben, wenn man eine cumulirende Wirkung dem Nitrobenzole zuschreibt, eine Annahme auf die Bergmann hindeutet. Jedenfalls ist aber die Erklärung der Incubationszeit durch die Schwierigkeit der Resorption keine befriedigende und namentlich muss dieser Erklärung erst eine solche Form gegeben werden, dass auch die Fälle mit schnell eintretender Wirkung sich ihr fügen.

Dieser Erklärungsversuch ist nicht der einzige. Schon vor Bergmann war eine andere Erklärung für die Incubation des Nitrobenzols von Letheby[3]) gegeben worden. Ueberdies weicht Letheby in den Angaben bezüglich der Dauer der zu beobachtenden Latenz wesentlich von den übrigen Autoren ab. Und seine Versuche gaben die Quelle ab für den oben citirten Ausspruch Boehm's und für die auch sonst häufig zu treffende Behauptung von der auffällig

1) Prag. Vierteljahrschr. 1865. Bd. IV. S. 121.

2) Ann. d'hyg. publ. 1863. Octobre. p. 281.

3) Proceedings of the Royal Soc. part 3. 1863. p. 550.

langen Incubation des tückischen Nitrobenzols. Letheby fand nämlich bei Hunden und Katzen zuweilen ein Latenzstadium von 19 bis 72 (meistens 48) Stunden. Merkwürdiger Weise verhielt sich die Sache so, dass ein Theil (Zahlen fehlen) seiner Versuchsthiere sehr bald (ohne genauere Zeitangabe) nach Einführung von 30—60 Tropfen Nitrobenzol (in den Magen) erkrankten, während ein anderer Theil seines Materials bei der gleichen Dosis jene auffallend lange Latenz des Giftes beobachten liess. Uebergangsfälle zwischen diesen beiden Kategorien wurden nicht gesehen. Die Art der Wirkung war im Wesentlichen bei beiden Kategorien die gleiche.[1]) Da Letheby gar keine Zahlenangaben über die Häufigkeit der beiden Formen und über die Grösse seines Versuchsmaterials gemacht hat, so lässt

1) Ich wenigstens kann den principiellen Unterschied, den Bergmann (l. c.) und nach ihm Guttmann (s. w. u.) in den beiden Reihen aus dem Referate Richardson's (Brit. and For. Med. Surg. Review 1863. October. p. 541) entnehmen, durchaus nicht gelten lassen. In diesem Referate heisst es (übrigens wortgetreu nach dem oben citirten Originale):

Two classes of effects were clearly observed; there ,was either the rapid coma which characterized the operation of the poison on the human subject, or there was a slow setting in of paralysis and coma, after a long period of inaction.

When the effect were speedily fatal, the animal was soon seized with giddiness and inability to walk. The weakness of the limbs first appeared in the hind extremities, and was manifested by a difficulty in standing; but very soon it extended to the fore legs — — — — The animal lay upon its side, with its head drawn a little back, and with its limbs in constant motion as if in the act of walking or running. *The muscles of the back were occasionally fixed in spasm and every now and then the animal would have a sort of epileptic fit.* — — — After this it would seem exhausted and would lie powerless — — —; but suddenly, and often at the close of a fit, it would become comatose.

When the action of the poison was slower, there was no visible effect for hours or days. — — — Suddenly however it would look distressed, it would have an attack of vomiting, *and it would tumble over in an epileptic fit.* When this had subsided, it was generally found, that the animal was weak, or even quite paralysed in its hind extremities; and after two or three of such attacks, the loss of voluntary power would extend to the fore limbs. The animal would lie upon its side perfectly helpless and the progress of the case was much the same as that already described, except that it was considerably slower.

Der ganze Unterschied bestand also darin, dass in der ersten Reihe die Abnahme der Motilität schon kurz vor den Krampfanfällen ausgesprochen war, während sie sich in der zweiten Reihe gleichzeitig mit diesen zeigte. Im Specifischen ist aber das Vergiftungsbild beidemale das gleiche und die Deutung, dass das eine Mal nur Lähmung, das andere Mal nur Krämpfe genannt seien, ist unrichtig.

sich gar nicht übersehen, ob die verhältnissmässig nicht allzu ausgedehnten Versuchsreihen der ihm in jeder Beziehung widersprechenden Autoren ein statistisch äquivalentes Material darstellen. So ganz aber über Letheby's Angaben wie über passive oder gar active Täuschung hinwegzugehen halte ich denn doch nicht für eraubt, um so weniger als ich für eine unter meinen Versuchen sehr häufige Form der Vergiftung das von Letheby gegebene Bild der schnellen Wirkung als vortrefflich gezeichnet erklären muss: ich werde unten in dem Abschnitte: „Ueber die Wirkung des Nitrobenzols auf das Nervensystem" auf diesen Punkt zurückkommen. Mit so viel Misstrauen ich an die Letheby'schen Angaben herantrat, so ist es doch meine Ueberzeugung geworden, dass an seinen thatsächlichen Angaben nicht zu zweifeln ist, während allerdings seine Kritik der Thatsachen eine etwas wenig befriedigende ist. Wir werden also zugestehen müssen, dass unter gewissen seltenen Bedingungen die Latenz sich bis zu 72 Stunden ausdehnen kann und dass ein Theil von Letheby's Versuchsmaterial sich zufällig unter diesen Bedingungen befand. Wir werden im Verlaufe des ersten Abschnittes unserer Abhandlung zu einer Auffassung von der Nitrobenzol-Latenz gelangen, die sich mit einem solchen Zugeständniss sehr wohl verträgt.

Letheby fiel die Aehnlichkeit auf, welche zwischen dem von hm beobachteten Nitrobenzol-Vergiftungsbilde und den Erscheinungen mit Anilin-Intoxication bestehen. Bei der nahen chemischen Beziehung, in der Anilin ($C_6H_5NH_2$) und Nitrobenzol ($C_6H_5NO_2$) zu einander stehen und in Anbetracht der Thatsache, dass bei Anilin ein Latenzstadium nicht vorkommt, hielt er es für wahrscheinlich, dass das in den Körpersäften kaum lösliche Nitrobenzol irgendwo in Anilin umgewandelt würde, dass dieser Process eine gewisse Zeit brauche und zuweilen sehr lange hingezögert sein möchte und dass so die Latenz erklärt werden könnte. In Folge dessen fahndete Letheby in den Leichen nitrobenzolisirter Menschen und Thiere auf Anilin und erhielt auch wirklich die für Anilin charakteristischen Reactionen. So erklärt denn Letheby die Latenz des Nitrobenzols aus der Umwandlung in Anilin — einem, seiner Ansicht nach, längere Zeit erfordernden Processe[1]). Aber auch hier bleibt unbegreiflich und unerklärt, warum dieser Process zuweilen so schnell vor sich geht, dass unter Fehlen jeglicher Latenz die Wirkung zuweilen unmittelbar nach dem Genusse auftritt.

1) In wieweit Letheby auch hierin falsch verstanden worden ist, wird weiter unten besprochen werden.

Die gleiche Schwierigkeit bleibt auch für eine andere Erklärung bestehen, die auf demselben Gedankengange, wie die Letheby'sche entstand und von Jüdell herrührt. Jüdell hat sie übrigens mit der grössten Reserve und als eine entfernte Möglichkeit geäussert; er bezeichnet sie l. c. S. 109 als „eine allerdings sehr gewagte Hypothese", die für ihn der Ausgangspunkt eigener Untersuchung werden sollte. Er meinte, es könnte sich vielleicht im Organismus aus dem Nitrobenzol Blausäure abspalten; dieser Process möchte eine gewisse Zeit erfordern, welche das Stadium der Latenz darstellte und dieser Process könnte allmählich ablaufen, was das Protrahirte des Vergiftungsverlaufes erklären würde. Die Anregung zu dieser Vermuthung schöpfte er aus gewissen Aehnlichkeiten des Intoxicationsbildes beider Substanzen am Menschen. Ferner lagen für ihn Analogien für eine Abspaltung von Blausäure aus Nitrobenzol in dem Entstehen von Blausäure aus Nitrobenzol beim Behandeln des letzteren mit schmelzendem Kalihydrat, ferner in der Abspaltung von Blausäure aus Dinitrobenzol und Trinitrophenol durch verdünnte Kalilauge. Und endlich war es wohl die Aehnlichkeit im Geruche der beiden Substanzen (Blausäure und Nitrobenzol), welche ihn zuerst auf jenen Gedanken gebracht hatte. Hier will ich voraus bemerken, dass ich, als ich einige Zeit mit beiden Substanzen gearbeitet hatte, nur noch eine sehr entfernte Aehnlichkeit in den Gerüchen finden konnte, so dass ich stets beide mit Leichtigkeit zu unterscheiden vermochte.

So hätten wir denn drei Erklärungsversuche bezüglich der Latenz vor uns, welche, wie ich gezeigt zu haben glaube, alle drei noch unbefriedigend sind und namentlich ein Moment vermissen lassen, welches die Fälle mit fehlender Incubation unter einen Gesichtspunkt mit den übrigen bringen lässt.

Zu beachten ist, dass keine der versuchten Erklärungen die andere thatsächlich ausschliesst. Wäre die Incubation auf Resorptionsschwierigkeiten zu beziehen, so könnte eine Umwandlung noch nebenbei in Frage kommen und umgekehrt; und eine Umwandlung schliesst die andere nicht aus.

Da ich selbst keine befriedigendere Erklärung an die Stelle der vorhandenen von vornherein zu setzen wusste, so hielt ich es für angemessen, die vorhandenen auf das, was in ihnen richtig wäre, zu prüfen; ich hoffte aus dem eignen Beobachten eine ausreichendere Vorstellung zu gewinnen.

Vorangeschickt sei, dass bekanntlich das Nitrobenzol (welches ich von E. Merck entnahm und von dessen Reinheit ich mich durch Bestimmung des Siedepunktes (213 ° C.) überzeugte und welches na-

mentlich auch frei von Anilin war) eine etwas ölige Flüssigkeit ist, die specifisch etwas schwerer als Wasser (1,20) sich mit Wasser, Blut u. s. w. nicht mischt, sondern in gesonderten Tropfen verbleibt. Eiweiss wird von ihm nicht gefällt; es ätzt nicht.

Besteht eine Beziehung zwischen der Incubation und der Resorption?

Wenn die Incubation von der Verzögerung der Resorption, sei es ausschliesslich, sei es theilweise, abhängt, so muss alles, was die Resorption zu beschleunigen oder zu verstärken vermag, die Incubation abkürzen.

Wir wissen, dass von löslichen Substanzen, insbesondere auch Giften eine bestimmte Gewichtsmenge um so schneller — innerhalb gewisser Grenzen — resorbirt wird, je weniger concentrirt die Lösung ist. Offenbar können hier zwei Momente in Betracht kommen: ein Mal können minder concentrirte Lösungen an und für sich wohl leichter resorbirt werden und zweitens ist — bei gleichen Giftmengen — die resorbirende Oberfläche für diluirte, also voluminösere Lösungen im Ganzen grösser, und da die Leistungsfähigkeit der einzelnen Resorptionsstätte irgendwo ihre Grenze haben wird, so mag die Vertheilung der Resorptionsarbeit auf grössere Flächen eine Beschleunigung herbeiführen. Wie dem aber auch sei, jedenfalls werden innerhalb gewisser Grenzen die gleichen Mengen um so schneller resorbirt, in je weniger concentrirter Lösung sie gereicht werden.

Ein geeignetes Lösungsmittel für das Nitrobenzol fand ich in den Lehrbüchern nicht angegeben. Alkohol und Aether durften wegen der Nebenwirkungen nicht gewählt werden. Nach einigem Herumprobiren fand ich, dass das Nitrobenzol sich in Olivenöl sehr leicht löst, resp. sich mit ihm mischt. Paare von gleichen Kaninchen wurden nun mit Nitrobenzol in der Weise vergiftet, dass das eine reines Nitrobenzol (bei grossen Thieren 1,0) subcutan erhielt, während ich dem andern Thiere die gleiche Menge des Giftes in 5—10 Grm. Olivenöl gelöst unter die Haut spritzte. Das erstere Thier befand sich meist noch nach 3 Stunden durchaus wohl, das letztere zeigte bereits nach 1 Stunde eine erhebliche motorische Schwäche, es rutschte mit den Vorderpfoten auf der Unterlage aus u. s. w.

Ebenso ausgesprochen war die Abkürzung der Incubation durch Diluirung der Lösung bei Fröschen.

Diese Versuche stützen die Annahme Bergmann's, dass die Incubation die Folge einer verzögerten Resorption sei. Denn wir sehen die Incubation bedeutend verkürzt werden, sobald das Gift unter günstigere Resorptionsbedingungen gebracht wird.

Eindeutige und deshalb noch beweisendere Resultate versprach ich mir von folgender Versuchsanordnung. Es sollte in Doppelversuchen beiden Versuchsthieren die gleiche Menge ungemischten Nitrobenzols gereicht werden; ich wollte dann dafür sorgen, dass in dem einen Falle die resorbirende Fläche wesentlich vergrössert würde, während der andre Fall nach dem Typus einer normalen Vergiftung anzustellen war.

Dieser Plan war leicht auszuführen. Ein Cubikcentimeter Nitrobenzol durch eine weite Canüle in loses Unterhautgewebe gespritzt sammelt sich dort zu einem oder zwei grossen isolirten, nahezu kugelförmigen Tropfen an. Die gleiche Menge an 15—20 verschiedenen Körperstellen mittels einer feinen Pravaz'schen Canüle, überall allmählich, eingespritzt, bildet eine grosse Zahl kleiner Kügelchen. Da nun bei gleichem Rauminhalte eine grosse Zahl kleiner Kügelchen eine wesentlich grössere Oberfläche hat als eine grosse Kugel, so ist die Berührungsfläche zwischen dem resorbirenden Organe einerseits und andrerseits dem Nitrobenzol wesentlich grösser, wenn letztere in Form vieler kleiner Kugeln sich vorfindet. Nun ist aber die Berührungsfläche zwischen Resorptionsstätte und Resorbendum das maassgebende für die in der Zeiteinheit resorbirte Menge.

Zwei Kaninchen gleichen Wurfs — das eine kräftigere lebhaftere wiegt 850, das andere 830 Grm. — erhalten jedes $^1/_2$ C.-Ctm. Nitrobenzol. Das grössere bekommt das Gift an 15 Stellen subcutan mittels feiner Canüle, das kleinere die gleiche Menge an nur einer Stelle mittels weiterer Canüle eingespritzt. Das Kleinere ist nach 5 Stunden noch ganz wohl, während das kräftigere schon nach 1 Stunde deutliche motorische Schwäche zeigt, nicht mehr die Kaninchenhaltung bewahrt, mit den Vorderpfoten ausrutscht u. s. w.; nach 2 Stunden duldet es schon Seitenlage und nach 4 Stunden liegt es im Coma. Zwei Kaninchen gleicher Race (deutsche), das eine 1070, das andere 935 Grm. wiegend, werden in analoger Weise erstens mit 0,7 C.-Ctm. an 20 Stellen, letzteres mit 0,8 C.-Ctm. an einer Stelle subcutan vergiftet. Das erstere (kräftigere, mit weniger Gift an vielen Stellen) fällt schon nach 47 Minuten beim Laufen um, bleibt eine Stunde nach der Vergiftung auf der Seite liegen und befindet sich $^1/_2$ Stunde später in Sopor. Zu derselben Zeit ist an dem Controlthiere noch nichts von einer Vergiftung zu bemerken, deren erste schwache Zeichen $3^1/_2$ Stunden nach der Giftzufuhr auftreten und die selbst nach 7 Stunden dem Thiere das Laufen noch gestatten, allerdings mit bedeutender motorischer Störung.

Hier ist nun die Abhängigkeit des Eintritts der Giftwirkung von

der Resorption unzweideutig klar, insofern diese wieder von der Grösse der Berührungsfläche abhängig gemacht werden konnte. In diesen, sowie in den Versuchen mit Oellösungen zeigten die Controlthiere oft auffallend lange Incubationen, bis zu 24 Stunden. Um den Versuch eklatant zu machen, hatte ich immer nur kleine Dosen gewählt; denn wenn unsere Vorstellung über die Beziehung zwischen Resorption und Incubation richtig war, so mussten für die Controlversuche grosse Berührungsflächen zwischen resorbirendem Organ und Resorbendum vermiethen werden, also auch keine zu grossen Giftmengen (mit grossen Oberflächen) gereicht werden. So führten denn die Versuche, in denen pro Kilogramm Kaninchen weniger als 1 C.-Ctm. Nitrobenzol subcutan verbraucht war, zu einer Bestätigung der Letheby'schen Angabe über eine mehr als dreistündige Latenz. Hier war aber der Eintritt der Giftwirkung mehr allmählich im Vergleich zu den Schilderungen Letheby's. Wenn ich noch hinzufüge, dass ich in Versuchen mit grösseren Giftmengen derartig lange Latenzen nie beobachtete, so wird man verstehen, wie ich zu folgenden Betrachtungen und Versuchen kam. Ich hatte in Versuchen mit grössern Giftmengen ebenso wie Bergmann gesehen, dass noch nach Stunden und länger sich Nitrobenzol an dem Orte der Einfuhr in anscheinend kaum verringerter Menge vorfindet, nachdem längst die Wirkung eingetreten ist.

Es handelt sich daher in solchen Fällen nicht um die Wirkung der thatsächlich eingespritzten, sondern um die Wirkung der resorbirten Mengen, und hierfür kommt nur die Grösse der Berührungsfläche zwischen dem Nitrobenzol und dem resorbirenden Organe in Frage. Die Vergiftung trat in meinen Versuchen nun um so schneller ein, je grösser die in den Lymphsack eines Frosches oder in das Unterhautgewebe des Kaninchens gebrachten Mengen waren, so zwar, dass beim Frosche ein Tröpfchen in etwa 1 Stunde, dagegen 0,5 Grm. schon in 10 Minuten die ersten Lähmungserscheinungen herbeiführte.

Analoge Beobachtungen machte ich bei Säugethieren, besonders Kaninchen, bezüglich der internen Giftapplication. Namentlich Thiere, die nicht mit Grünfutter, sondern mit Brod längere Zeit gefüttert waren und dann einige Zeit gehungert hatten, zeigten sich zu diesen Versuchen besonders geeignet, offenbar weil ihr Magen nur wenig Speisebrei enthielt und das Nitrobenzol daher stets gleichmässigere Resorptionsbedingungen vorfand. Bei solchen Thieren kann man durch Steigerung der Dosis die Incubationsdauer bis auf ein Minimum verkürzen. Nach Gaben von über 10 C.-Ctm. vergingen nur 3—5

Minuten bis zum Eintritt der Giftwirkung (als Beginn der Wirkung wurde hierzu der Eintritt motorischer Schwäche: Ausrutschen, Nachschleppen der hintern Extremitäten genommen. Wir werden später Erscheinungen kennen lernen, die noch früher auftreten). Bei diesen Versuchen spritzte ich das Nitrobenzol mittels eines Katheters in den Magen.

Auch bei Hunden und Katzen, welche gehungert haben, lässt sich stets zeigen, dass mit steigender Grösse der eingespritzten Menge die Incubation bis auf Null herabgedrückt werden kann. Da man auch hier, sobald die Wirkung eingetreten ist, einen grossen Theil des Giftes noch unresorbirt im Magen vorfindet, so kann auch hier nicht die Vergrösserung der thatsächlich gereichten Gabe, sondern nur die Vergrösserung der Berührungsfläche zwischen Gift und resorbirendem Organ zur Erklärung herangezogen werden.

Auch bei massenhafter Einführung des Giftes in das subcutane Zellgewebe (5,0 bei mittleren, 10,0 bei grösseren Kaninchen) vergehen nur 2—5 Minuten bis zum Eintritt intensiver Vergiftungssymptome (Umfallen u. s. w.).

Auch diese Versuche sprechen dafür, dass die Langsamkeit der Resorption in einem ursächlichen Verhältniss zur Incubation steht. Die Kürze der Zeitdauer, bis zu welcher diese Incubation herabgedrückt werden kann, oder richtiger gesagt das völlige Verschwinden der Incubation bei Vergrösserung der Resorptionsoberfläche musste überdies zur Vermuthung führen, dass wenn eine chemische Umwandlung des Nitrobenzols stattfindet, diese ein nur wenig zeitraubender Vorgang sein müsse. Denn 10 Minuten und darüber vergehen bei den meisten Giften zwischen der Einbringung des Giftes in den Lymphsack des Frosches und dem Beginne der Wirkung. Selbst die Blausäure in eben tödtlicher Dosis gereicht, bedarf oft 10 Minuten, um beim Frosche die erste Wirkung zu entfalten; jene fulminante für Blausäure charakteristische Wirkung an Menschen und Warmblütern zeigt sich beim Frosche nicht. Und ebenso ist die Dauer von 2—5 Minuten bei Kaninchen für die Wirkung vom Unterhautgewebe und vom Magen aus eine so kurze, wie sie kürzer ausser der Blausäure keinem Gifte eigen. So bliebe dem Nitrobenzol bei einer etwaigen Umwandlung nur sehr wenig Zeit; und grade die Zeit, die längere Zeit für eine solche chemische Umsetzung bot ja die Möglichkeit zur Erklärung der Incubation. Die Umwandlung, falls sie sich thatsächlich auch erweisen liess, verlor jede Bedeutung für die Incubation, sobald sie ein schneller Process war.

Für unsere Zwecke beweisen die Versuche also, dass das Nitro-

benzol um so schneller wirkt, je grösser die resorbirende Oberfläche ist, mit der es in Berührung kommt, und zwar dergestalt, dass bei einer gewissen Grösse dieser Flächen (und einer gewissen Grösse der Dosis natürlich) diese Wirkung äusserst schnell auftritt und von einer Latenz gar nicht mehr die Rede ist. So führen uns denn unsere Erfahrungen zu der Anschauung, dass die Resorption der einzelnen Nitrobenzoltheilchen, welches dem resorbirenden Organe anliegt, offenbar eine sehr leichte sein muss. Ganz entgegengesetzt der Anschauung, von der wir ausgingen, müssen wir also **Nitrobenzol zu den leicht resorbirbaren** Stoffen rechnen. Was sich aber bei der Resorption löslicher und mischbarer Substanzen so leicht macht (so leicht, dass man es in seinen Vorstellungen als selbstverständlich immer ansah) —, dass nämlich auch immer die nöthige resorbirende Oberfläche zur Stelle sei, gerade dies trifft beim Nitrobenzol so oft nicht zu, weil dieser Stoff mit dem Mageninhalte sehr häufig sich nicht mischt, weil er sich in isolirten Tropfen oft fern von der resorbirenden Wand hält oder sie nur in geringer Oberfläche berührt. So erklärt sich leicht die Inconstanz der Latenz, das Schwanken zwischen Null und längerer Zeit. So erklärt sich auch warum die auffallend langen Incubationen nur bei Vergiftungen mit verhältnissmässig kleinen Dosen vorkommen, denn nur hier kann es sich ereignen, dass längere Zeit das Gift, nicht genügend in Berührung mit resorbirenden Flächen stehend, sich der Resorption längere Zeit entweder entzieht oder nur langsam und allmählich sich in genügender Menge im Blute und den lebenswichtigen Organen anhäuft. Andererseits kann es aber uns nicht verwundern, dass eben solche kleine Giftmenge im anderen Falle bei günstiger Placirung schnell zur Resorption gelangt. So erfüllt denn die von uns gewonnene Anschauung die Forderung, die wir im Eingange unserer experimentellen Untersuchung aufstellten, dass nämlich die Fälle mit langer Incubation und ebenso diejenigen mit schneller Wirkung unter einem Gesichtspunkte klar erscheinen sollen.

(Dass ausserdem noch die Entwicklung von Nitrobenzoldämpfen im Magen-Darm-Kanal für die Resorption in Betracht kommt, versteht sich von selbst. Uebrigens ist die Giftwirkung der Dämpfe wie aus den Versuchen von Charvet, der an sich selbst experimentirte, dann aus den Thierversuchen von Ollivier und Bergeron und Guttmann hervorgeht eine verhältnissmässig geringe, resp. langsame, was sich bei der Höhe des Siedepunktes (210—220°) im Voraus erwarten liess. Dass Jemand, der sich wie in Letheby's einem Falle, seine ganze Kleidung mit Nitrobenzol begiesst und so die

Dämpfe einathmet (vielleicht auch etwas per os einführt) schliesslich zu Grunde geht, spricht natürlich nicht gegen das Gesagte.)

Die Hypothese, dass die Langsamkeit der Resorption genügender Giftmengen die wesentliche Ursache für die Incubation sei, hat durch die vorstehenden Versuche Stützen erhalten (wobei wir freilich die Vorstellung von der sog. Schwerresorbirbarkeit haben aufgeben müssen). Sie sollte auf ihre Zulässigkeit noch durch Experimente geprüft werden, in denen in geeigneter Weise dafür gesorgt wurde, dass bei Anwendung äusserst geringer Giftmengen die ganze dargebotene Menge mit einem Schlage in die Säfte aufgenommen würde. Durch Ueberspringen der Resorption musste bei genügender Dosis auch das Incubationsstadium auf ein Minimum reducirt werden und um so kürzer werden je weniger Zeit für einen etwaigen Umwandlungsprocess erforderlich war.

Merkwürdiger Weise existirt, so weit mir bekannt ist, kein einziges Experiment in der Literatur, bei welchem Nitrobenzol direct in die Blutbahn gebracht worden wäre. Diese directe Einfuhr des Giftes in die Blutbahn ist ja aber die Methode, um die Resorption zu überspringen. Hat Nitrobenzol aus anderen Gründen als aus der langsamen Resorption ein Incubationsstadium, so muss auch bei Einspritzung von Nitrobenzol ins Blut eine Incubation sich beobachten lassen. Ist aber die Zeit zwischen der Einbringung des Nitrobenzols ins Blut und der Wirkung nicht länger als bei Morphin, Strychnin und anderen Giften, so ist die Incubation, wo sie sich bei innerlicher oder subcutaner Application zeigt, ausschliesslich auf die Langsamkeit der Resorption zu beziehen.

Die Versuche, in welchen Nitrobenzol bei Fröschen und Kaninchen direct in die Blutbahn gebracht wurde, zeigten nun, dass dies Gift an und für sich überraschend schnell und deletär wirkt und in der Schnelligkeit der Wirkung kaum der Blausäure nachsteht. Ein ziemlich grosses Kaninchen, dem ich 3 Tropfen z. B. in die Vena jugularis einspritzte (während es frei dasass), stürzte 10 Secunden später unter Schreien auf die Seite; die Pupillen waren auf ein Minimum verengt, heftige tonische und klonische Krämpfe mit überwiegendem Opisthotonus traten auf und 20 Secunden später (also 30 Secunden nach der Gifteinfuhr) war das Thier todt, während das Herz noch fortpulsirte.

Man könnte mir vielleicht einwenden, dass hier gar keine Vergiftung sondern eine Tropfen-Embolie vorgelegen habe. Wenn man sich aber vergegenwärtigt, dass Leyden und Munk bei ihren Phosphorvergiftungen den Thieren Oel cubikcentimeterweise ohne jede augenblickliche Erscheinung einspritzten (was ich mit gleichem

negativem Erfolge wiederholte), so muss man den Gedanken an eine Tropfen-Embolie fallen lassen. Läge übrigens eine solche vor, so wäre zunächst, da wir in die Vena jugularis einspritzten, eine Embolisirung im Gebiete der Lungenarterie zu erwarten. Diese könnte nur Dyspnoe oder im äussersten Falle einen Erstickungstod verursachen. Der Verlauf des in jedem Experimente gleichen Anfalles hatte aber ganz und gar nichts von den bei Erstickung zu beobachtenden Erscheinungen an sich. Die Plötzlichkeit des Beginns ohne vorgängige längere Dyspnoe, das Schreien, die ad maximum verengten Pupillen, der Habitus der Krämpfe — alles war ganz anders, ja geradezu entgegengesetzt den Symptomen der Erstickung. Das Nitrobenzol müsste also die Lungencapillaren passirt haben und in den Körpercapillaren stecken geblieben sein. Das ist zunächst höchst unwahrscheinlich: denn wenn die grösseren direct ins Herz geflossenen Nitrobenzoltropfen in der Arteria pulmonalis zu so feinen Tröpfchen zertrümmert werden konnten, dass sie die Lungencapillaren zu passiren vermochten, so ist nicht abzusehen, warum mit diesen feinen Tröpfchen der grosse Kreislauf nicht fertig werden sollte. Aber angenommen diese unwahrscheinliche Möglichkeit hätte statt, wie wäre es denkbar, dass diese winzige Menge Nitrobenzol aus der grossen Zahl der ihr offenstehenden Blutbahnen sich jedesmal gerade das Hirn und sogar dieselbe Hirngegend zu ihrer embolischen Stätte aussuchte? Und im Hirn und zwar in bestimmten Abschnitten desselben müssten ja doch die Capillarembolien constant angenommen werden, da die Vergiftungserscheinungen constant in Pupillenverengerung und Opisthotonus u. s. w. bestanden.

Vergegenwärtigen wir uns ferner, wie schnell bei genügender Oberfläche das Nitrobenzol durch die resorbirenden thierischen Membranen hindurchzutreten vermag, so kann uns der schnelle Durchtritt desselben aus dem Blute durch die Capillarwand hindurch zum Protoplasma der Nervenzellen nicht auffallend erscheinen. Das letzte Bedenken hiergegen wird aber dem Leser schwinden, sobald er die enorm schnelle Wirkung erfahren haben wird, welche das Nitrobenzol von den Capillaren aus auf die Muskelsubstanz auszuüben vermag — eine Wirkung, die durch Embolie überhaupt nicht zu erzielen ist. Und endlich werden wir in dem Abschnitte über „Die Wirkung des Nitrobenzols auf das Nervensystem" den Beweis bringen, dass auch bei geeigneter innerer Darreichung ein analoges Bild wie bei directer Einbringung des Giftes in die Blutbahn, — nämlich Pupillenverengerung und Opisthotonus, — sich herbeiführen lässt. So dürfen wir denn die genannten Erscheinungen als

specifische Giftwirkungen ansehen, die mit überraschender Schnelligkeit dem Eintritte des Giftes in die Blutbahn folgten.

Einem Frosche werden 5 Tropfen Nitrobenzol äusserst allmählich in die Bauchvene injicirt. Nach 30 Secunden ist das Thier sehr unruhig. Nach weiteren 1½ Minute wird es ganz still. 5 Minuten nach der Injection sind bereits die Reflexe überall sehr schlecht, am schlechtesten an den hinteren Extremitäten, am besten an den Augen. Noch besteht die Athmung und das freigelegte Herz pulsirt normal. Das Blut ist ganz dunkel. 25 Minuten nach der Injection sind die Reflexe verschwunden; motorischer Nerv und Muskel intact. Also nach 5 Minuten beim Frosche, nach 10 Secunden beim Kaninchen waren exquisite Vergiftungserscheinungen zu constatiren. Diese Zeiträume sind, mit denen für andere Gifte beobachteten verglichen, so kurz, dass wir wohl ohne Scheu die Behauptung aufstellen können: Die bei innerlicher und subcutaner Einverleibung des Nitrobenzols zur Beobachtung kommende Incubation ist ausschliesslich auf die Langsamkeit der Resorption zu beziehen. Ohne Schwierigkeit ist aus demselben Umstand auch das eigenthümlich protrahirte des Verlaufs einer Nitrobenzolvergiftung zu erklären. Aber es ist diese Auffassung durch das Vorstehende nicht als ausschliesslich richtig bewiesen. Es bliebe noch denkbar, dass neben dieser Ursache des protrahirten Verlaufes auch noch eine cumulative Wirkungsweise des Giftes bestände. Um dieses zu entscheiden, wurde ein Versuch erstrebt, in welchem in beliebigen Vergiftungsstadien das Weiterschreiten der Resorption plötzlich verhindert werden könnte. Wohnte dem Gifte eine cumulative Kraft bei, so musste dann die Vergiftung stets weiterschreiten, trotz des Aufhörens weiterer Giftzufuhr. Der angedeutete Zweck liess sich durch Inhalationsversuche erreichen. Die Thiere (Kaninchen) wurden in eine grosse Glasglocke gethan, in welche ich reichlich Nitrobenzoldämpfe leitete. Nach einer halben Stunde etwa verloren die Thiere die normale Haltung (kleinere Kaninchen etwas früher) und nach 40 Minuten etwa lagen sie auf der Seite. Wurden innerhalb dieser ersten Stadien der Vergiftung die Thiere aus der Giftatmosphäre entfernt, so erholten sie sich vom ersten Momente an zusehends und waren oft schon nach ½—2 Stunden ganz oder fast ganz normal; jedenfalls nahmen die Vergiftungserscheinungen niemals zu und die Erholung ging nicht langsamer von Statten als bei anderen Giften. Doch gilt dies zweifellose Fehlen jeder cumulativen Wirkung nur so lange als noch nicht die Reflexe am Auge gänzlich geschwunden sind; wurde die Ver-

giftung bis über den Eintritt dieses Symptoms hinaus fortgesetzt, so fand zwar auch dann noch eine gleichmässig von vorn herein sich entwickelnde Erholung insofern statt, als die erloschenen Reflexe an Auge und Extremitäten wiederkehrten, aber die Thiere verblieben im Koma, und unter allmählicher Abnahme der Temperatur, der Athmung und des Herzschlages starben die Thiere im Verlaufe von 6—18 Stunden. Diese Beobachtung hat Analogien in der Wirkung vieler nicht cumulirender Gifte, während die Versuche, in denen vor Eintritt der absoluten Reflexlosigkeit die Inhalation unterbrochen wurde, evident zeigen, dass das Nitrobenzol keine cumulirende Wirkung an und für sich hat, sondern nur dadurch ein cumulirendes Gift mit protrahirtem, immer tückischer werdendem Verlaufe wird, dass die protrahirte Resorption des innerlich oder subcutan gereichten Giftes ganz allmählich, aber immer wieder und wieder neue Giftmengen in die Blutbahn befördert. Auch kommt hierfür noch Folgendes in Betracht: die Elimination des Giftes ist wohl sicher eine nur sehr langsame, was sich aus seinem Festhaften am Protoplasma und einerseits seiner geringen Löslichkeit in rein wässrigen Flüssigkeiten, andererseits in der Höhe seines Siedepunktes leicht erklären lässt. Denn hierdurch ist sein Uebergang in den Urin und sein Abdunsten von der Lungenoberfläche aufs äusserste erschwert. Dass Urin und Exspirationsluft sehr bald am vergifteten Thiere nach Nitrobenzol riechen, beweist nichts hiergegen: denn der Geruch dieses Giftes ist so intensiv, dass man mit einem Tröpfchen die Luft eines ganzen Gebäudes und grosse Wassermengen parfümiren kann.

Durch unsere bisherigen Versuche ist die Frage einer etwaigen Umwandlung des Giftes in eine andere Substanz nur nebenbei berührt worden. Es blieb zu entscheiden, ob das Nitrobenzol als solches zur Wirkung kommt, und im Bejahungsfalle, ob es nicht nachträglich noch umgewandelt wird.

Bevor ich jedoch meine Untersuchung nach dieser Richtung fortsetzte, verweilte ich bei einem Phänomen, welches mein Interesse fesselte.

Ueber eine Wirkung des Nitrobenzols auf die Muskelsubstanz.

Ich habe oben besonderen Nachdruck darauf gelegt, dass beim Frosche die Injection des Giftes in die Bauchvene äusserst allmählich geschehen müsse. Zwar gilt diese Vorsicht eigentlich für alle Substanzen, da wir durch Zweifel[1]) erfahren haben, dass

1) Dieses Archiv. Bd. IV. S. 397.

die Injection selbst der indifferentesten Lösungen in die Bauchvene des Frosches Störungen der Herzaction und selbst Lähmung verursache (die sich meiner Erfahrung nach gänzlich vermeiden lassen, wenn man die Lösungen eben ganz allmählich einspritzt). Für das Nitrobenzol ist aber noch ein besonderer Grund für diese Vorsicht gegeben. Als ich einmal etwa einen halben Cubikcentimeter dieses Giftes nicht ganz vorsichtig injicirt hatte, führte das (freigelegte) Herz noch 2 oder 3 Schläge aus. Währenddess konnte man die grossen Nitrobenzoltropfen durch die Herzwand hindurchschimmern und die Aorten passiren sehen. Dann stand das Herz in Diastole still. Darauf schrumpfte der Ventrikel ganz und gar zusammen, als wäre er in Systole stehen geblieben. Die Oberfläche war durchaus höckrig. Keinerlei Proceduren (Herausnahme des Herzens u. s. w.) brachten das Herz zum Schlagen, es war dabei äusserst derb anzufühlen — mit einem Worte es war todtenstarr. Eine genauere Betrachtung des übrigen Thieres zeigte eine unvollständige Lähmung der Extremitäten und des Rumpfes und überall und besonders an den hinteren Extremitäten bestand eine augenfällige Starre. Wo die Starre sich etablirt hatte, war die directe Muskelerregbarkeit aufgehoben oder vermindert, während die Reizung der Nerven mit mässigen Strömen dieselbe geringe Reaction der Muskeln veranlasste, wie die stärkste directe Reizung. Auf die Zeit, welche vom Momente der Einspritzung bis zur Ausbildung der gesammten Starre verfloss, hatte ich nicht geachtet. Der Beobachtung dieser wurden neue Versuche gewidmet, in denen mit Dosen von $\frac{1}{4}$—$\frac{1}{2}$ C.-Ctm. und mit der Geschwindigkeit der Injection verschiedentlich gewechselt wurde. Es ergab sich, dass 3—10 Secunden nach dem Erscheinen der ersten Tropfen im Herzen dieses Organ todtenstarr wurde und dass die Todtenstarre des Körpers (am deutlichsten war sie stets an den Hinterbeinen) 2—5 Secunden später als die des Herzens eintrat. Beim Innehalten einer gewissen mittleren Injectionsgeschwindigkeit wurde dabei das Thier so steif, dass Biegung in den Gelenken nur mit ziemlicher Gewalt möglich war. Beim Eintritt der Starre streckten sich die hinteren Extremitäten zum Aeussersten, wenn man vorher dem Frosche erlaubt hatte, sie anzuziehen. Die gleichen Erscheinungen inclusive der Streckung waren auch zu beobachten, wenn der Plexus ischiadicus durchschnitten war und wenn die Versuche an vorher vollständig curaresirten Fröschen angestellt wurden, sie blieben dagegen aus, wenn die Arteria iliaca vorher unterbunden wurde. Am drastischsten präsentirte sich die Streckung und Erstarrung am abgeschnittenen Hinterleibe curaresirter

Frösche, wenn ich in das peripherische Stück der Aorta Nitrobenzol einspritzte, nachdem ich die Beine in die legitime Froschhaltung gebracht hatte. Es handelt sich also um eine äusserst schnelle Einwirkung auf die Muskelsubstanz, die unabhängig vom Nervensystem eine directe, peripherische ist. An den vor Vergiftung geschützten Beinen (deren Arterien unterbunden waren) waren die Reflexe zu einer Zeit noch gut, wo das übrige Thier bereits todtenstarr war; auch von der Haut der todtenstarren Theile waren noch eine Zeit lang Reflexe auf die intacte Extremität zu erzielen. Die willkürliche Action erlosch zuerst, 5—10 Minuten nach der Injection auch die Reflexe an den geschützten Beinen. Wo die Starre ganz ausgebildet ist, reagiren die Muskeln selbst auf die stärksten Inductionsströme gar nicht.

Es konnte kaum zweifelhaft sein, dass das Nitrobenzol von den Capillaren der Muskeln aus diesen Einfluss ausübe. Auffallend war der Umstand, dass das Nitrobenzol, welches sonst Eiweisskörper nicht coagulirt, eine so bedeutende und schnelle Gerinnung des Myosins hervorruft — denn um eine Gerinnung dieses Körpers musste es sich wohl handeln. So lag denn der Gedanke nicht fern, es möchte vielleicht hier nicht ein Uebertritt des Nitrobenzols als solchen durch die Capillarwand hindurch vorliegen. Dann konnte entweder das Nitrobenzol innerhalb des Gefässes eine schnelle Umwandlung erfahren oder der Gefässinhalt wurde verändert und bewirkte in dieser veränderten Gestalt den Durchtritt und die Gerinnung. Es musste daher zunächst die etwaige Betheiligung des Blutes an jener Erstarrung der Muskeln ermittelt werden.

Zu dem Zwecke wurde der Hinterleib von Fröschen vollständig entblutet und mit einer 0,6 pCt. Kochsalzlösung ausgespritzt und hierauf erst Nitrobenzol in die Aorta oder Iliaca injicirt. Es trat die gleiche Starre auf. Das Blut ist also nicht betheiligt, jedenfalls nicht nothwendig zu jenem Vorgange. Wurden entblutete Beine in Nitrobenzol gelegt, so sah man zwar die zu oberst gelegenen Muskelfasern ihren Glanz verlieren, das Bein blieb aber zunächst weich; erst nach 2—6 Stunden hatte sich eine concentrisch vorrückende Starre entwickelt: auf Querschnitten waren die centralsten Muskelbündel noch erregbar, die peripherischen starr und todt. Also auch von der Oberfläche her rückt das Nitrobenzol oder sein Umwandlungsproduct in die Muskelsubstanz ein und erzeugt Starre. Aber diese Wirkung ist hier eine langsame, dagegen eine rapide von den Capillaren her. Die Langsamkeit der Einwirkung von der Ober-

fläche her hat offenbar es verursacht, dass Ollivier und Bergeron[1]) gelegentlich ihres Exper. No. 3 diese Wirkung übersahen: „— et sur les muscles dénudés (eines lebenden Frosches) nous avons répandu quelques gouttes de nitrobenzine: le muscle examiné très longtemps — — est toujours resté sensible à l'excitant électrique et n'a présenté aucune trace d'altération dans la structure de ses fibres élémentaires." Möglicherweise hat auch die Lymphe, welche den blossgelegten Muskel eines nicht vollständig enthäuteten Schenkels bespült, die Fasern vor der Berührung geschützt (obgleich ich auch unter solchen Umständen schliesslich die Alteration beobachtete).

Mikroskopisch ist an den starren Muskeln nichts zu sehen, was nicht an jedem anderswie todtenstarr gewordenen Muskel auch zu sehen wäre.

Die gleiche Wirkung entfaltete übrigens das Nitrobenzol auch am Kaninchenbeine, wenn es in die Iliaca eingespritzt wurde.

Es ist interessant, dass auch das Nitrobenzol, wie es H. Ranke[2]) für verschiedene Anaesthetica fand, neben seiner Wirkung auf das Centralnervensystem (die hier freilich keine anästhesirende ist) Muskeln zur Gerinnung zu bringen vermag.

Das sehen wir aber jedenfalls auch hier wiederum, dass unser Gift sehr schnell durch thierische Membranen tritt, sobald ihm nur, wie in den Muskelcapillaren, eine grosse Oberfläche in unmittelbarer Nähe dargeboten wird.

Beruht die giftige Wirkung des Nitrobenzols darauf, dass es im Organismus in Blausäure übergeführt wird?

Die Entscheidung dieser Frage kann von verschiedenen Seiten her versucht werden. Auf der Hand liegt, dass diese Frage jedenfalls nicht eher bejaht werden darf, als bis nach Nitrobenzolvergiftung Blausäure im Organismus chemisch nachgewiesen ist. Bevor ich jedoch über den Ausfall der chemischen Prüfung berichte, wollen wir das bereits vorliegende und das durch unsere bisherigen Versuche neu gewonnene überblicken, um Anhaltspunkte dafür zu gewinnen, ob die Vergiftung durch Blausäure identisch mit der durch Nitrobenzol ist oder nicht. Ich will von den Versuchen an Kaninchen absehen. Bei Fröschen ist die Verschiedenheit nicht allzugross, soweit die Kenntniss der beiden Vergiftungen vorliegt. Die Wir-

1) Brown-Sequard, Journal de la physiol. 1863. p. 455 (spec. p. 456).
2) Centralblatt f. d. med. W. 1867. No. 14 u. 1877. No. 34.

kungen auf das Nervensystem sind kaum verschieden. Ein Punkt ist aber hier wesentlich verschieden: jene eigenthümlich hellrothe Farbe des Frosch-Blutes, die nach Blausäure stets beobachtet wird und für sie charakteristisch ist, fehlt bei Nitrobenzol nicht nur, sondern das Blut ist bei ihm sogar ganz auffallend dunkel, wie ich oben gelegentlich meldete. Ein ferneres Kriterium für die Identität oder Verschiedenheit der beiden Vergiftungen musste aus der Wirkung des Nitrobenzols auf die Muskelsubstanz gewonnen werden können.

Freilich ist trotz der häufigen experimentellen Vergiftungen und Injectionen mit Blausäure jene so frappirende Muskelerscheinung, die sicher Niemand übersehen hätte, nicht berichtet worden.

Auch ich experimentirte mit negativem Resultate.

Ich habe durch die Arterien des Hinterkörpers eines Frosches mehrere Cubikcentimeter einer 8 pCt. Blausäure - Lösung fliessen lassen, indem ich sie mittels einer Spritze in die Aorta resp. Iliaca injicirte und sie aus der Vene frei abfliessen liess. Nie sah ich auch nur eine Andeutung von Starre. Die Erregbarkeit der Muskeln war wesentlich vermindert, aber keineswegs vernichtet — das war die einzige Folge der Durchleitung. Ein Tröpfchen dieser Lösung genügte, um in 5—10 Minuten einen Frosch reactionslos und hellblütig zu machen (als ein Zeichen, dass wir es mit einer wirksamen Lösung zu thun hatten). Auch das Fehlen der Muskelstarre bei Blausäure-Einwirkung lässt die Identität der beiden Vergiftungen unwahrscheinlich werden.

Die Entscheidung wurde endlich durch die chemische Untersuchung geliefert und zwar im negativen Sinne.

2 Frösche erhielten je 1,0 C.-Ctm. Nitrobenzol in den Rücken-Lymphsack gespritzt; als die Wirkung (Reactionslosigkeit) vollständig ausgesprochen war, wurde ihnen noch je 0,5 C.-Ctm. in die Bauchvene gespritzt, so dass sie ganz steif wurden. Alsdann zerkleinerte ich die Thiere und verrieb sie in einem Mörser mit Alkohol. Nach 12stündiger Extraction mit Alkohol wurde das Filtrat der Destillation unterworfen, nachdem es mit Weinsäure versetzt war. Das Destillat erwies sich als frei von Blausäure. Selbst mit einer sehr empfindlichen Guajaktinktur liess sich keine Blausäure ermitteln, während ein mit dieser Tinctur und nachher mit einer ganz schwachen Kupferlösung imprägnirtes Löschpapier auf verschwindende Spuren von Blausäure (ein Tropfen einer 0,0002 pCt. Blausäure-Lösung auf das Papier geträufelt) mit exquisiter Blaufärbung antwortete. Das gleiche negative Ergebniss erhielt ich am Nitrobenzol-vergifteten Kaninchen.

Beruht die Giftigkeit des Nitrobenzols darauf, dass es im Organismus in Anilin umgewandelt wird?

Letheby (l. c.) gibt an, in zwei Fällen von Nitrobenzolvergiftung bei Menschen Anilin und Nitrobenzol im Magen und Hirn gefunden zu haben; in dem einen Falle war Nitrobenzol innerlich genommen, in dem anderen waren Nitrobenzoldämpfe eingeathmet worden (die Angabe, dass Anilin im Magen gefunden wurde bezieht sich vermuthlich nur auf den Fall mit innerlicher Vergiftung). Ebenso fand er bei seinen Thierversuchen in den Leichen Anilin und Nitrobenzol, und zwar um so weniger Nitrobenzol je langsamer der Verlauf der Vergiftung war. Hatte die Vergiftung sehr langsam sich abgespielt, so liess sich oft der so charakteristische Nitrobenzolgeruch gar nicht wahrnehmen.[1]) Letheby glaubt annehmen zu sollen, dass die Umwandlung des Nitrobenzols zu Anilin durch den lebenden Organismus erfolge. Zwar hat er, worüber die deutschen Referenten merkwürdigerweise nichts berichten, selber gefunden, dass das Nitrobenzol bei Berührung mit Leichentheilen zum Theil in Anilin übergeführt werde. So konnte das in den Leichen gefundene Anilin sehr wohl postmortalen Ursprungs sein. „This may be the source of the poison found in the dead body; but on the other hand there is a great similiarity in the physiological effects of nitrobenzole and these of aniline."

Darüber, dass Letheby wirklich Anilin vor sich gehabt hat, kann kein Zweifel sein. Die negativen Angaben Späterer können daran nichts ändern. Hat doch Letheby selber zuweilen kein Gift gefunden, weder Nitrobenzol noch Anilin. Uebrigens haben auch Ollivier und Bergeron die Angaben Letheby's bestätigt.[2])

1) Im Anschluss an die Anmerkung S. 332 mögen hier die Worte Letheby's aus dem Originale folgen, welche zeigen, dass die von Bergmann und Guttmann l. c. ihm imputirte Trennung auch bezüglich der Aetiologie von L. nicht vorgenommen wurde: „The post mortem appearences were nearly the same in all cases, whether the death was quick or slow. — — — When ever the progress of the case had been quick, and death had taken place within twenty four hours, the odour of the nitrobenzol was clearly perceptible in the stomach, the brain, and the lungs; and there was always unmistakable evidence of the existence of aniline in the organs of the body. In the slower cases the odour of the poison had often entirely disappeared; but generally there were distinct traces of aniline in the brain and urine and sometimes in the stomach and liver: occasionally, however no poison was found."

2) Ich muss gegen Bergmann, dem das französische Original (Journal de la Physiologie [de Brown-Séquard] 1863. p. 455) nicht zugänglich war und daher seine Kenntniss der Arbeit O. u. B.'s nur aus dem Referate in Schmidt's

Soll die Reduction des Nitrobenzols zu Anilin im Organismus geleugnet und widerlegt werden, so muss kritisch und experimentell die Bedeutung des Letheby'schen Fundes und seine Verwerthung für das Raisonnement zerstört werden. Auch ich muss mich auf die Seite derer stellen, die kein Anilin gefunden haben. Ich glaube aber auch die Aufklärung geben zu können, warum mein Befund von dem Letheby's abweicht. Ich glaube zeigen zu können, dass der Schluss Letheby's, es finde jene Reduction im lebenden Organismus statt, an und für sich unzulässig ist. Letheby's ganzes Raisonnement beruht auf der Aehnlichkeit der Wirkungen beider Gifte. Denn da er selber fand, dass Nitrobenzol bei Berührung mit todten, faulenden thierischen Geweben reducirt wird; da er ferner, bei Vergiftungen von Thieren und Menschen, während des Lebens nie (im Urin z. B. oder Blut u. s. w.) auf Anilin gefahndet, also auch keines gefunden hat, so ist vorläufig die postmortale Umwandlung bei Nitrobenzolvergiftung viel wahrscheinlicher, die intravitale durchaus unerwiesen.[1]) Es bleibt also nur die von Letheby

---

Jahrbücher schöpfen konnte, bemerken, dass die Autoren nach der Nitrobenzolvergiftung die Reaction auf Anilin mit Chlorkalk und -Natron anstellten und nicht mittelst der „Einäscherung". (S. Bergmann a. a. O. S. 120.) Jener Irrthum wurde in B. ohne sein Verschulden durch das bezeichnete Referat erweckt. Dort waren zwei Arbeiten jener Autoren zugleich unter einem referirt. Die erste Arbeit betraf das Anilin, die zweite das Nitrobenzol. In der ersten (Anilin) Arbeit war jene neue Reaction mittelst „Einäscherung" enthalten. Das Referat sagte aber zufällig nicht, dass bei dem Anilin-Nachweis in der Nitrobenzol-Arbeit diese Methode nicht benutzt worden war.

Was übrigens die „Einäscherungsmethode" angeht, so liegt hier nur ein ungeschickter Ausdruck der französischen Autoren vor. Die Reaction selber (von Girard und Delaire angegeben) ist, wie ich mich überzeugt habe, durchaus brauchbar. — ob sie differentiell-diagnostisch anderen Benzolderivaten gegenüber zu benutzen ist, lasse ich dahingestellt. Selbstverständlich ist aber der Ausdruck O. u. B.'s: „nous incinérons avec l'acide sulfurique en ajoutant une quantité à peu près égale d'acide arsénique" ungeschickt, denn incinérer deckt sich vollständig mit unserem einäschern. Man muss vielmehr das Anilin mit SO_3 und As_2O_3 bis zur beginnenden Verkohlung erwärmen und dann Alkohol oder Aether zusetzen: es werden diese roth gefärbt. Hinzufügen will ich noch, dass ich gelegentlich eine hübschere Reaction mit concentrirter Schwefelsäure und Arsensäure (As_2O_5) auf Anilin kennen lernte. Beim Erwärmen färbte sich die Mischung tiefblau. Bis zum Verkohlen erhitzt, färbte sie Alkohol roth. Ob diese Reaction aber ausschliesslich dem Anilin gehört, habe ich nicht geprüft.

1) In ihren „Conclusions" behaupten Ollivier und Bergeron, es ginge aus ihren Versuchen hervor, dass die Eliminirung des Nitrobenzols aus dem lebenden Organismus zum (kleinsten) Theile als Anilin durch Harn und Exspiration erfolge. In den Experimenten selber findet sich aber nirgends ein Beleg für diese Behauptung. (Uebrigens ist hiernach das entgegengesetzte Referat

behauptete Aehnlichkeit der Wirkungen beider Gifte als Basis für die Annahme intravitaler Reduction. Selbst die absoluteste Gleichheit der Vergiftungssymptome angenommen, — so ist selbst diese Gleichheit eine sehr schwache Basis für einen solchen Schluss. Wie manche heterogene Gifte haben gleiche, wie so sehr viele ähnliche Wirkungen! Ueberdies ist die Aehnlichkeit zwischen den Wirkungen der beiden Gifte gar keine so grosse, nach der eigenen Schilderung Letheby's. Zuckungen und Koma bei Säugethieren sind nach ihm das Gemeinsame; aber jene epileptical fits beschreibt er nur für das Nitrobenzol, nicht für das Anilin. Ollivier und Bergeron geben für Nitrobenzol nur leichtes Schaudern, für das Anilin fortwährendes Schaudern und Krämpfe an. Die meisten Autoren melden für Nitrobenzol im Experimente an Säugethieren nur Lähmung, Koma, während die Zuckungen bei Anilin allgemein angegeben werden. Letheby steht mit der Angabe, dass das Nitrobenzol bei Säugethieren (exclusive Mensch) Krämpfe verursache fast ganz allein [1]), während zahlreiche Nitrobenzolvergiftungen bei Menschen mit Convulsionen verliefen (s. die Zusammenstellung bei Jüdell). Rechnen wir noch die frappante Cyanose beim Menschen als ein beiden Vergiftungen gemeinsames Symptom hierher, ferner den Umstand, dass an Säugethieren die Lähmung bei beiden Vergiftungen zuerst den Hinterkörper betrifft, so ist alles dem Leser berichtet, was für die Beurtheilung der behaupteten Aehnlichkeit bei Säugethieren in Betracht zu ziehen wäre. Vollständig erschüttert wird aber der schon so sehr schwankende Gedanke an eine Gleichheit der Vergiftungserscheinungen durch die Verschiedenheit der Wirkungen bei den Kaltblütern, speciell beim Frosche. Wäh-

---

Bergmann's a. a. O. S. 120 unten und 121 zu corrigiren.) Da ausserdem Bergmann des besonderen auf Anilin im Harn bei Nitrobenzolvergiftung (Hund, Pferd) gefahndet hat und von ihm ein constant negatives Resultat erzielt worden ist, so dürfen wir wohl jene „Schlussfolgerung" O. u. B.'s unberücksichtigt lassen, eventuell erledigt sie sich durch das was weiter unten über die Letheby'sche Methode des Anilinnachweises gesagt werden wird. Uebrigens gibt öfters der Harn nach Nitrobenzolvergiftung mit Chlorkalk eine schwache Röthung; dies mag Ollivier und Bergeron zu ihrer Behauptung veranlasst haben. Da aber die mindestens eben so empfindlichen, zum Theil viel schärferen anderen Reactionen im Stich lassen, so ist sicherlich kein Anilin im Harn.

1) Casper (Casp. Viertelj. f. ger. Medicin. Bd. 16. 1859. S. 1) sah ein Kaninchen, das Nitrobenzol erhalten hatte, plötzlich auf die Seite stürzen und „convulsivische Bewegungen" wurden an den Extremitäten und dem Schwanze beobachtet. Wir kommen auf die Ursache der Verschiedenheit in den Angaben noch einmal zurück.

rend sämmtliche Beobachter für das Nitrobenzol nur eine lähmende Wirkung nennen, was ich bestätigen kann, beschreibt Schuchardt[1]) exquisite Krämpfe als Wirkung des Anilins, was ich ebenfalls bestätigen kann. Damit ist aber die Gleichheit in den Wirkungen der beiden Gifte definitiv widerlegt. Und die war ja die Basis der Letheby'schen Annahme. So ist also die Anilinbildung aus Nitrobenzol so lange als eine postmortale zu bezeichnen, bis das Gegentheil durch intra vitam angestellte chemische Untersuchung erwiesen ist. Und überhaupt kann auf ihr die Giftigkeit des Nitrobenzols nicht allein beruhen, denn sonst könnten die Wirkungen der beiden Gifte auf Frösche nicht so schnurstracks entgegengesetzte sein.

Zur weiteren Aufklärung stellte ich Versuche an. Einerseits sollte ermittelt werden, ob im Blute und den anderen Geweben eines mit Nitrobenzol schwer vergifteten Thieres sich schon bei Lebzeiten Anilin befinde oder nicht.

Andererseits sollte nachgewiesen werden, ob nicht etwa in dem Verfahren, welches Letheby zur Ermittlung des Anilins im Thierkörper einschlug, Gelegenheit zur Bildung von Anilin gegeben wäre.

Im Harne der Versuchsthiere hat Bergmann und nach ihm Guttmann vergeblich nach Anilin gesucht. Guttmann hat auch die Leber eines an Nitrobenzol gestorbenen Kaninchens auf Anilin untersucht und keines gefunden. Das ist aber auch Alles, was an Controluntersuchung vorliegt — also eigentlich nicht beweisend gegen Letheby, der in der Leber nur „sometimes" Anilin fand. Vielleicht war auch jene Leber frischer als die Leichen Letheby's. Ausserdem aber war Guttmann's Methode des Nachweises eine andere als die Letheby's. Guttmann fällte aus dem alkoholischen Auszuge mittelst alkoholischer Oxalsäure das präsumirte Anilin; er befreite es von der Oxalsäure durch Verreiben mit kohlensaurem Kalk bei Anwesenheit von Wasser, dampfte ab und extrahirte wieder mit Alkohol. Anders verfuhr Letheby (l. c. d. Orig. in den Proc. of the Roy. Soc.). Zuerst setzte er zu den zerkleinerten Organen etwas Wasser und eine kleine Menge verdünnter SO_3. Dann destillirte er um das Nitrobenzol überzutreiben. Hierauf extrahirte er den Rückstand mit Spiritus vini. — Das Filtrat fällte er mit Bleiessig (zur Entfernung verschiedener organischer Beimengungen) aus, entfernte das überschüssige Blei durch Glaubersalz. Alsdann wurde die Lösung, welche das Anilin (als schwefelsaures Salz) enthalten musste,

1) Virch. Arch. Bd. XX. 1861. S. 446.

stark alkalisch gemacht um das Anilin zu befreien und bis zur Trockene abdestillirt. Im Destillate wies Letheby das Anilin nach. Der Unterschied zwischen Letheby's Verfahren und dem Guttmann's ist in die Augen springend. Das Letheby'sche erschien mir nicht ganz unbedenklich. Das Anilin wird bei ihm aus alkoholischer Kalilauge abdestillirt. Nun haben Hofmann und Muspratt[1]) gezeigt, dass Nitrobenzol beim Kochen mit alkoholischer Kalilauge neben Azobenzol und Oxalsäure Anilin liefert. Letheby hat aber sicher, trotz der vorhergehenden Destillation noch Nitrobenzol im Rückstande behalten. Er destillirte bis das Gemenge in der Retorte einen Brei bildete (the residue in the retort, when reduced to a pulpy mass bei the destillation cet). In Controlversuchen überzeugte ich mich, dass eine Mischung von Fleisch und Nitrobenzol 12 Stunden lang mit angesäuertem Wasser unter Erneuerung des Wassers gekocht werden kann, ohne dass alles Nitrobenzol mit dem Wasser fortgeht. Es war also sicher noch Nitrobenzol in dem alkoholischen stark alkalischen (very alkaline) Destillandum Letheby's enthalten — und daher beweist sein späterer Anilin-Nachweis nichts. Auch das anfängliche Destilliren mit SO_3 sieht nicht unverfänglich aus. Ich habe zur Controle frische thierische Gewebe mit Nitrobenzol und SO_3 längere Zeit gekocht, habe aber in der Flüssigkeit mit den alsbald zu nennenden Methoden kein Anilin finden können. Hier ist also keine Fehlerquelle, dagegen bleibt das Abdestilliren aus alkoholischer Kalilauge, die Nitrobenzol enthält, eine Fehlerquelle. Unter Vermeidung dieser mussten die nitrobenzol-vergifteten Thiere auf Anilin untersucht werden. Besonders war ich darauf aus, die intravitale von der postmortalen Anilinbildung zu trennen.

Einem Kaninchen werden 7,0 C.-Ctm. reinen Nitrobenzols (von Merck), welches sich anilinfrei erwies, per Schlundsonde in den Magen gespritzt. Nach 12 Minuten zeigt sich eine deutliche Schwäche, namentlich der hinteren Extremitäten, die 13 Minuten nach der Einführung des Giftes sehr ausgeprägt erscheint; die Athmung ist beschleunigt und vertieft. Eine Minute darauf ist die linke Pupille sehr klein, die rechte etwas weiter, aber unter mittelweit, Nystagmus tritt auf und Genickkrampf. 18 Minuten nach der Vergiftung halten diese Erscheinungen noch an, während das Thier ganz hülflos und benommen erscheint und sich in jede Lage bringen lässt. Nach weiteren 2 Minuten scheint es in der Agone zu sein. Die Halsgefässe

1) Cit. bei Ad. Wurtz, Dictionn. d. Chim. 1873 unter Phenylamine p. 836.

werden ihm jetzt durchschnitten und das ausströmende, auffallend dunkle Blut lasse ich in absoluten Alkohol einfliessen. Während des Verblutens bekommt das Thier nur ein wenig Dyspnoe und sehr schwache Verblutungskrämpfe. Sofort wird die Leber, Nieren, Milz, Lunge und Herz herausgeholt, in Alkohol gethan und darin zerkleinert. Der Magen wird, nachdem der Oesophagus unterbunden ist, mit sammt dem ganzen Darm herausgeholt, geöffnet und mit dem Inhalte ebenfalls in Alkohol gethan. Beim Oeffnen des Magens starker Nitrobenzolgeruch, feine Nitrobenzoltröpfchen sichtbar. Zu den anderen Organen (Leber, Nieren u. s. w.) wird nun auch das Gehirn und grössere Mengen Musculatur, alles grob zerkleinert hinzugefügt und dann alles mit dem Alkohol in einer Reibschale verrieben. Darauf blieben die Untersuchungsobjecte (I. Blut, II. Magen-Darm, III. übrige Organe) 24 Stunden der Einwirkung des Alkohols ausgesetzt. Der Inhalt des Glases I. (Blut) wurde filtrirt, der Rückstand mit Alkohol ausgewaschen. Die beiden anderen Flüssigkeiten wurden colirt, der Rückstand ausgepresst, und die gewonnenen Colaturen filtrirt. Die so erhaltenen drei Filtrate wurden von nun an gleichmässig aber gesondert auf Anilin untersucht. In der Hauptsache hielt ich mich an die Letheby'sche Methode, so weit sie nach der obigen Kritik zulässig war.

Da Controlversuche mir zeigten, dass die gleichzeitige Anwesenheit von Nitrobenzol die Anilin-Reaction nicht störte, so verzichtete ich auf die vorgängige Ueberdestillirung des Nitrobenzols, um so mehr als auf diese Weise, wie oben bemerkt, das Nitrobenzol bei der Behandlung nach Letheby doch nicht ganz zu entfernen ist.

Die drei Filtrate wurden zunächst mit SO_3 angesäuert, Filtrat II (Magen-Darm) war schon von vornherein von saurer Reaction. Ueberall entstanden Niederschläge, am wenigsten in II. Da diese Niederschläge schwefelsaures Anilin enthalten konnten (welches in H_2O leicht, schwerer in Alkohol löslich), so wurde nicht abfiltrirt, sondern es wurden die getrübten Flüssigkeiten eingedampft, was sehr wohl geschehen durfte, da etwa vorhandenes Anilin durch die Säure fixirt nicht mit abdampfen konnte. Der Rückstand wurde mit Wasser aufgenommen und so etwaiges schwefelsaures Anilin in Lösung gebracht. Vieles von dem Rückstande löste sich in Wasser nicht, durch Filtriren hiervon befreit, wurden die Lösungen mit Bleiessig ausgefällt. Darauf wurde, ohne dass abfiltrirt wurde, so lange concentrirte Glaubersalzlösung zugesetzt bis das überschüssige Blei gefällt war; nach mehrfachem Umrühren filtrirte ich dann. So musste das schwefelsaure Anilin in diesem Filtrate enthalten sein. Dieses

dampfte ich ein, nachdem ich mich überzeugt hatte, dass es kein Ammoniaksalz enthielt. (Letheby macht nämlich in seiner Mittheilung darauf aufmerksam, dass die Anwesenheit von Ammoniak die Farbenreactionen des Anilins störe), oder wo es sich fand durch Zusatz von Kalilauge und längeres Stehenlassen verjagt hatte, d. h. bis weder durch den Geruch noch durch einen mit HCl benetzten Glasstab noch durch Curcumapapier sich NH_3 entdecken liess. War diese Procedur nöthig, wie beim Magen-Darm, so wurde nachher wieder mit SO_3 angesäuert und dann erst eingedampft. Die so erhaltenen Rückstände gaben keine der für Anilin angegebenen Reactionen: Chlorkalk, Schwefelsäure + Bleisuperoxyd oder Kaliumbichromat, Schwefelsäure und Durchleiten eines galvanischen Stromes (wobei die positive aus Platin bestehen muss [Letheby]), ferner Schwefelsäure + Arsenige Säure oder Arsensäure. Zur mehreren Reinigung wurden dann noch die Rückstände mit Kalilauge und Wasser versetzt und mit Aether geschüttelt, welcher das freigewordene Anilin, falls solches vorhanden, hätte aufnehmen müssen. Der Aether wurde dann mit Wasser geschüttelt, welches mit SO_3 angesäuert war und beide Flüssigkeiten, die schwefelsaures Anilin hätten enthalten müssen, zusammen abgedampft. Der äusserst winzige Rückstand hiervon gab auch keine Anilinreaction.

Ebenfalls negative Resultate erhielt ich bei der Untersuchung frischer nitrobenzolvergifteter Frösche.

So sind wir denn, falls meine Methode des Nachweises, wie ich glaube, vorwurfsfrei ist, genöthigt zu erklären, dass bei der gewöhnlichen Nitrobenzolvergiftung innerhalb des lebenden Thieres eine Reduction des Nitrobenzols zu Anilin nicht stattfindet.

Wenn ich mich im vorangehenden Satze des Ausdruckes „bei der gewöhnlichen Vergiftung" bediente, so geschah das mit Rücksicht auf einen Gedanken, der sich mir im Laufe meiner Untersuchung aufdrängte. Die durch Einspritzung von Nitrobenzol am Muskel herbeigeführte Starre, welche bei der Vergiftung eines Thieres per os oder vom Unterhautzellgewebe u. s. w. her nicht zur Erscheinung kommt, konnte vielleicht von einer Umsetzung des Nitrobenzols begleitet sein, und so gut das arterielle Blut, während es den Muskel durchströmt, seines Sauerstoffes beraubt, also reducirt wird, eben so könnte vielleicht eine Reduction des (freilich sehr widerstandskräftigen) Nitrobenzols ebendaselbst denkbar erscheinen. Dieser Gedankengang könnte in der Thatsache, dass das caustische Anilin Eiweiss und Muskelsubstanz zur Gerinnung bringt, eine Stütze haben. Spritzt man übrigens, wie ich es that, Anilin in das peripherische Ende

einer Aorta, so tritt in den hinteren Extremitäten alsbald dieselbe elegante Streckung und extreme Todtenstarre ein, wie beim Nitrobenzol. (Die Anilin-Salze geben diese Erscheinung nicht.) Aber die genaue chemische Untersuchung der frischen durch Nitrobenzol erstarrten Kaninchen- und Froschmuskeln liess auch keine Spur von Anilin erkennen. Auch mikrochemisch gelangen an der frischen Muskelfaser die Farbenreactionen nicht. So lange eine Umwandlung des Nitrobenzols bei der Muskelerstarrung nicht direct erwiesen ist, werden wir dem Nitrobenzol selber diese Myosin-coagulirende Wirkung zuschreiben. So viel ist aber, glaube ich, vorläufig als feststehend anzusehen, dass sich Anilin dabei nicht bildet.

Wir sind wenn wir zurückblicken zu der Ueberzeugung gekommen, dass sich im lebenden Organismus aus Nitrobenzol kein Anilin bildet. Die entgegenstehende Angabe Letheby's und Ollivier und Bergeron's hatten wir dadurch entkräftet, dass die postmortale Anilinbildung nicht ausgeschlossen und dass in den Nachweis-Proceduren Gelegenheit zur Entstehung von Anilin geschaffen war. Ja wir müssen nach dieser letzteren Erfahrung sogar die postmortale Anilinbildung, da sie mit derselben Methode ermittelt wurde, als zweifelhaft ansehen. Ein einziger Versuch, — mit dem ich natürlich die Sache nicht erledigt haben will, — den ich in dieser Beziehung anstellte, ergab ein negatives Resultat; jedenfalls macht dieser negative Befund die postmortale Anilinbildung noch mehr zweifelhaft: Ein Hundemagen wurde 60 Stunden lang mit seinem Speisebrei und 10 C.-Ctm. Nitrobenzol (die beiden Oeffnungen waren unterbunden) in einer mit Wasser gesättigten Atmosphäre aufgehängt. Gerade für einen mit Nitrobenzol gefüllten Hundemagen hat Letheby die postmortale Anilinbildung angegeben. Wie bemerkt, fand ich kein Anilin.

Die Einwirkung des Nitrobenzols auf Athmung und Blut.

Fast ausnahmslos ist bei Nitrobenzolvergiftungen von Menschen als erstes Symptom eine auffallende Blaufärbung des Gesichtes, der sichtbaren Schleimhäute und der Hautdecken überhaupt angegeben. Die Farbe des Blutes der noch lebenden Thiere wird von Ollivier und Bergeron als normal, von Charvet als dunkel bezeichnet; Hoppe-Seyler liess unmittelbar nach der Tödtung (mittels Nackenstich) das Blut aus der Arteria subclavia und fand es rothbraun. Bahrdt[1]) sah bei nitrobenzolvergiftetem noch lebenden Menschen

1) Arch. d. Heilk. 1871 (Bd. 12). S. 320 (S. 332).

das Blut tiefdunkelbraun. Das Gleiche meldeten Schenk, Müller, Riefkohl, Preyer. Ewald[1]) fand es bräunlicher als normal, sah aber weder mikroskopisch noch spektroskopisch etwas abnormes im Blute nitrobenzolvergifteter Menschen. Dass Alb. Schmidt (Preyer) im Herzblute der Leichen an Nitrobenzol verstorbener Thiere ebenso wie nach Erstickung, Tödtung durch Alkohol, Chloroform, Nicotin, Strychnin u. s. w. sauerstofffreies Hämoglobin fand, ist wohl ebenso wenig hierher zu ziehen, als die dunkle Farbe des Blutes in den Leichen nitrobenzolvergifteter Menschen. Starkow[2]) gibt an, bei der spektroskopischen Untersuchung des Blutes nitrobenzolisirter Thiere neben dem Oxyhämoglobinstreifen auch noch den Hämatinstreifen in saurer Lösung gesehen zu haben.

In vielen Krankengeschichten ist bezüglich der Athmung eine Abweichung von der Norm notirt, meistens Dyspnoe (Müller, Schenk, Kreuser, Treulich, Clifton Wing, Ewald). Ebenso erwähnen einige Experimentatoren Dyspnoe bei Thieren (Letheby, Charvet, Bergmann), während andere (Guttmann) normale Athmung angeben.

Das ist aber auch alles, was an Material für die in der Ueberschrift dieses Kapitels genannte Frage vorliegt.

Eine methodische Bearbeitung des systematischen Zusammenhanges der Erscheinungen ist bisher noch nicht unternommen worden. Ich habe oben die über Blut und Athmung gemachten Angaben zusammengestellt, um gleich anzudeuten, dass ich nach einem Zusammenhange zwischen ihnen suchte, sei es dass die Veränderung des Blutes von der Störung der Athmung abhing, sei es dass umgekehrt diese von jener bedingt war, sei es dass beide die coordinirten Folgen eines dritten Umstandes wären. Die blaue oder graublaue Färbung vergifteter Menschen hoffte ich dann auf Circulationsstörungen, die zu der Athmungs- und Blutveränderung in irgend welcher Beziehung stehen würden, ergründen zu können. Denn dass sich, wie Letheby annimmt, bei Vergiftung mit Anilin und also auch (nach L.) mit Nitrobenzol (in Folge einer Oxydation) aus dem Anilin Anilinfarbstoffe bilden und die menschliche Haut und Schleimhaut echt färben sollten, ist von vornherein wohl höchst unwahrscheinlich und völlig haltlos, nachdem wir es als feststehend erachtet haben, dass bei der Nitrobenzolvergiftung sich Anilin überhaupt nicht bildet.

1) Kl. Wochenschr. 1875. No. 1.
2) Virchow's Arch. 1871. Bd. LII. S. 464.

Bevor ich an die Ermittlung eines Zusammenhangs ging, glaubte ich die von den Autoren gemachten Angaben prüfen zu sollen. Während jene nur das, was sich ihnen gelegentlich aufdrängte, meldeten und sich entgegengesetzte Angaben sehr wohl darauf beziehen konnten, dass der eine dies, der andere jenes übersehen hatte, der eine dieses der andere jenes Stadium genauer beachtet hatte, so musste ein Beobachter, der nach dem systematischen Zusammenhange suchte, es leichter haben, eine zusammenhängende Reihe zuverlässiger Beobachtungen zu machen.

Bei Thieren ist die Cyanose, — oder richtiger die Blaufärbung — von den Autoren nicht besprochen worden (Ollivier und Bergeron erwähnen kurz die Cyanose der Zunge, die sie hypothetisch aus einer Blutstase erklären). Und doch entwickelt sie sich exquisit. Das frühste Symptom bei Hunden und Katzen und, wenn auch minder ausgesprochen bei Kaninchen ist eine unter Zunahme der Athmungsfrequenz und -Tiefe sich etablirende Cyanose. Bei Kaninchen sind hierbei die Ohrgefässe überfüllt mit einem im weiteren Verlaufe mehr und mehr dunkel werdenden Blute. Lippen und Zunge nehmen in geringerem Grade aber deutlich daran Theil. Hier können wir, da die Ohrgefässe bis in die feinsten Zweige hinein mit dunklem Blut überfüllt sind, mit gutem Gewissen statt „Blaufärbung“ das Wort „Cyanose“ setzen, welches ja, obgleich nur Uebersetzung des andern, doch Kunstausdruck für eine bestimmte Blaufärbung geworden ist. Bei Hunden (mit nicht verschnittenen Ohren) sind ebenfalls die Ohren, besonders ausgesprochen aber die ganze Schleimhaut des Maules und die Conjunctiva bulbi der Sitz einer enormen dunkelblauen Gefässinjection, die sich gleichfalls unter Zunahme der Athmungsleistung entwickelt. Bei Katzen sind es ebenso besonders der Mund und die Lippen, die bläulich werden und gleichfalls die Conjunctiven die ausgesprochene Cyanose zeigen.

Lässt man zu der Zeit, wo sich eben die ersten Zeichen beginnender Athemnoth und Cyanose zeigen, aus der Carotis Blut ab, so zeigt sich dasselbe schon wesentlich dunkler als normales, es sieht fast wie venöses Blut aus. Sobald die Cyanose deutlich ist, ist das Arterien-Blut von der Farbe des normalen tiefvenösen Blutes. Im weiteren Verlaufe wird es brauner, ganz dunkelchokoladenfarben, endlich, namentlich bei Hund und Katze, fast schwarz. Je nach dem Verlaufe und je nach der Dosis tritt bekanntlich früher oder später Coma auf; in diesem comatösen Stadium nimmt die Athmung allmählich ab, bis unter die Norm. Aber, wie bemerkt, in den ersten Stadien ist die Athmungsarbeit immer, bei allen drei Species, ver-

stärkt. Sobald die ersten Zeichen der Athemnoth und Cyanose sich zeigen und schon etwas früher riecht die aus einer Trachealcanüle kommende Exspirationsluft deutlich nach Nitrobenzol (bei grossen Dosen zuweilen schon nach 1—2 Minuten).

Es musste interessant sein zu wissen, wie sich ein im Beginne der Nitrobenzolwirkung befindliches Thier, also bei eben erst auftretender Cyanose und Athemnoth gegen künstliche Respiration verhalten würde. Der Versuch lehrte, dass ein solches Thier nicht in Apnoe, ja nicht einmal in Eupnoe zu bringen ist; die Athemnoth bleibt nach wie vor, mag man starke, mittlere oder schwache Einblasungen häufiger oder seltener machen. Die Cyanose ändert sich nicht. Das Arterienblut behält seine dunkle Farbe.

Das dunkle Arterienblut aus den spätesten Stadien, ausserhalb des Thieres energisch mit Luft geschüttelt, bleibt dunkel. Noch nach 2 Stunden, während welcher fortwährend ein kräftiger Luftstrom durch dies Blut geleitet wurde, sah dasselbe so dunkel wie zuvor aus. Als nach 6stündiger Luftdurchleitung wieder nach dem Blute gesehen wurde, war es wieder hellroth. Wir sehen also, dass das Blut nitrobenzolisirter Thiere (übrigens bei Hunden viel ausgesprochener als bei Kaninchen) die Fähigkeit verloren hat, sich bei Luftzuleitung hellroth zu färben, und dass es diese Fähigkeit erst nach längerer Luftdurchleitung wiedererlangt. Wir sahen ferner, dass die Thiere durch noch so kräftige künstliche Athmung von ihrer Athemnoth nicht befreit werden können. Und endlich konnten wir z. B. an den Kaninchenohren direct beobachten, dass die Blaufärbung von einer Ueberfüllung aller Hautgefässbahnen mit dunklem Blute herrührte. Die wohl jedem als zunächst liegend und plausibel erscheinende Zusammenfassung ist dann folgende: Auf irgend eine Weise hebt das Nitrobenzol die Fähigkeit des Blutes, sich zu arterialisiren auf; in Folge hiervon tritt auf: erstens Athemnoth, zweitens die bei Erstickung stets erscheinende Cyanose, welche sich — da das Blut sehr dunkel ist und da durch die Gefässwände hindurch das Blut in einer Farbe schimmert, die je dunkler das Blut um so mehr durch violettblau, graublau nüancirt — als Blau- oder Graublau-Färbung documentirt. Dass das Leben erlöschen muss, sobald das Blut gar nicht mehr arterialisirt werden kann, versteht sich von selbst — also muss so lange das Thier lebt, auch eine gewisse Arterialisation noch stattfinden. Das Vorhandensein der normalen Oxyhämoglobin-Streifen im Spektrum, — (das ich übrigens bestätigen kann) beweist gegen die vorgetragene Anschauung demnach nichts.

Da das Blut sich auch ausserhalb des Körpers mit Sauerstoff

nicht röthet, so fällt eine Reihe von Möglichkeiten hinweg (Bronchial-Muskelkrampf, Veränderungen des Lungengewebes u. s. w.), auf welche die mangelhafte Lüftung des Blutes hätte bezogen werden können.

So befriedigend dem Leser die soeben auseinandergesetzte Erklärung erscheinen mag, — so wenig ist sie durch die mitgetheilten Versuche bewiesen. Es ist unstatthaft bei vergifteten Thieren „hellroth“ mit „arteriell“, „dunkel“ mit „venös“ zu identificiren. So wenig wir hellrothes Kohlenoxydblut für gut arterialisirt erklären dürfen, so wenig haben wir ein Recht, dem dunklen Nitrobenzol-Arterien-Blut den Sauerstoffgehalt abzusprechen. Es war daher nothwendig, gasanalytische Untersuchungen anzustellen.

Da wir hier in Erlangen gerade für Blutgas-Untersuchungen nicht ausreichend eingerichtet sind, so benutzte ich die von Herrn C. Ludwig mir bereitwilligst gewährte Erlaubniss, diesen Theil meiner Untersuchung in seinem Institute ausführen zu dürfen. Es gewährt mir Freude und Genugthuung, Herrn Ludwig meinen besonderen Dank auch an dieser Stelle auszusprechen. Auch Herrn Collegen Drechsel danke ich für seine Unterstützung.

Ueber die Methode im Allgemeinen kann ich mich kurz fassen, da sie aus den Veröffentlichungen des Ludwig'schen Instituts sattsam bekannt ist. Die Gaspumpe ist die verbesserte Ludwig'sche. Die Entgasung wurde durch Säurezusatz beendet. Die Sammelgefässe und Eudiometer befanden sich bei der Ablesung, welche mittelst Fernrohr geschah, unter Wasser. Die Kohlensäure wurde durch Kalikugeln absorbirt. Den Sauerstoff bestimmte ich durch Verpuffen mit Wasserstoff. Die Blutproben wurden nur in solchen Stadien der Vergiftung entnommen, in denen die Athmung mindestens eine etwas grössere Ventilation als in der Norm bewirkte, so dass die dem Blute in den Lungen dargebotenen O-Mengen jedenfalls nicht kleiner als in der Norm waren. Das Blut wurde mittelst Canüle aus der Carotis entnommen. In dem einen Versuche wurde das Thier reichlich künstlich respirirt. Im zweiten Versuche athmete der Hund frei.

17/XII. 77. Ziemlich kleiner Hund. Künstliche Respiration. (Nur die für die Blutgasuntersuchung wichtigen Notizen sind im Folgenden wiedergegeben.)

10 h 12 m 10 C.-Ctm. Nitrobenzol in den Magen durch eine Sonde eingespritzt.

11 h — m Dyspnoe, Cyanose mässig.

11 h 55 m Starke Cyanose des Maules und der Conjunctiven. Nach längerem krampffreiem Verhalten des Thieres werden aus der Carotis 40 C.-Ctm. Blut entnommen (Probe I). Das

Blut chokoladenfarben. Unmittelbar danach die Dyspnoe verschwunden, das Thier überhaupt auffallend ruhiger.

12 h 5 m ist Dyspnoe und Unruhe wie früher.

12 h 17 m 45 C.-Ctm. Blut entnommen, das von noch dunklerer Farbe (Probe II). Wieder auffallende Beruhigung des Thieres. Eine Blutprobe wird mikroskopisch untersucht und zeigt nichts abnormes.

18/XII. 77. Hund, unter mittelgross. Athmet frei.

9 h 15 m 10 C.-Ctm. Nitrobenzol in den Magen gespritzt.

9 h 25 m Leichte Dyspnoe und Cyanose, Taumeln, Zittern.

9 h 50 m Hoher Grad von Dyspnoe und Cyanose. 40 C.-Ctm. Blut, sieht stark venös, chokoladenfarben aus (Probe III). Sofort nach Aderlass Athmung u. s. w. ruhiger.

11 h 30 m 35 C.-Ctm. Blut (Probe IV), ganz dunkel, fast schwarz; wiederum nach dem Aderlass ist das Thier ruhiger.

Es folgen die Ergebnisse der Gasanalyse:

Versuch 1.

Probe I. Es wurden 21,777 C.-Ctm. Blut entgast.

Im Ganzen gewonnen: 5,5716 C.-Ctm. Gas (alle Zahlen auf 0° C. und 1 M. Druck reducirt und trocken berechnet).

Es verblieb nach der CO_2-Absorption: 2,1859 C.-Ctm. Gas, also CO_2 = 3,3857 C.-Ctm. = **15,54** Volumenprocent.

Nach Ueberführung ins Eudiometer: 2,3513 C.-Ctm. Gas, Fehler = + 0,1754.

Ebenda + Wasserstoff: 4,4668 C.-Ctm. Gas.

Nach dem Verpuffen: 1,8337 C.-Ctm. Gas, also verpufft: 2,6331 C.-Ctm. = 0,8777 C.-Ctm. Sauerstoff = **4,03** Vol.-pCt.

Probe II. Entgast 23,806 C.-Ctm. Blut.

Im Ganzen: 5,3460 C.-Ctm. Gas.

Nach CO_2-Absorption: 1,3990 C.-Ctm. Gas, also CO_2 = 3,9470 C.-Ctm. = **16,58** Vol.-pCt.

Im Eudiometer: 1,3368 C.-Ctm. Gas, Fehler = — 0,0622.

+ H: 2,8234 C.-Ctm. Gas.

Nach dem Verpuffen: 0,7338 C.-Ctm. Gas, verp.: 2,0896 = 0,6965 O = **2,92** Vol.-pCt.

Versuch 2.

Probe III (erste Probe dieses Versuchs). Entgast 21,777 C.-Ctm. Blut

Im Ganzen: 5,2042 C.-Ctm. Gas.

Nach CO_2-Absorption: 1,2713 C.-Ctm. Gas, CO_2 = 3,9329 C.-Ctm. = **18,06** Vol.-pCt.

Im Eudiometer: 1,2837 C.-Ctm. Gas, Fehler = + 0,0124.

+ H: 3,3885 C.-Ctm. Gas.

Nach dem Verpuffen: 1,8981 C.-Ctm. Gas, verp.: 1,4904 = 0,4968 O = **2,28** Vol.-pCt.

Probe IV (zweite Probe dieses Versuchs). Entgast 23,806 C.-Ctm. Blut.

Im Ganzen: 2,9734 C.-Ctm. Gas.

Nach CO_2-Absorption: 0,8248 C.-Ctm. Gas, CO_2 = 2,1486 = 9,02 Vol.-pCt.

Im Eudiometer: 0,8332 C.-Ctm. Gas, Fehler = + 0,0048.

+ H: 2,1453 C.-Ctm. Gas.

Nach dem Verpuffen: 1,4932 C.-Ctm. Gas, verp.: 0,6521 = 0,2174 O = 0,91 Vol.-pCt.

Die vorstehenden Versuche lehren, dass unter dem Einflusse der Nitrobenzolvergiftung der Sauerstoffgehalt des Blutes trotz verstärkter Athmung enorm verkleinert ist und zwar enthält das Blut um so geringere Mengen an Sauerstoff je weiter die (in Folge genügend hoher Giftdosis) irreparabele Vergiftung vorschreitet. Während normales Arterienblut fast 17 Volumprocente Sauerstoff enthält, finden wir im Blute unserer Versuchsthiere, die noch weit entfernt vom Tode waren den Volumprocentgehalt bis unter 1 pCt. bei dem einen, bis unter 3 pCt. bei dem anderen sinken. In den spätesten Stadien der Vergiftung, in denen die compensirende Dyspnoe aufgehört hat, mögen verschwindend kleine Mengen Sauerstoffs das Leben des Thieres unterhalten. Der Gehalt des Arterienblutes an Kohlensäure ist ebenfalls durchgehends geringer (9—18 Vol.-pCt.) als in der Norm, wo er bei normaler Respiration etwa 30 Vol.-pCt. beträgt und das ist um so auffallender, als man bei einem so niedrigen O-Gehalt einen so hohen CO_2-Vorrath erwarten sollte, wie er im Erstickungsblute enthalten ist, also 50 Vol.-pCt. etwa. Irgend einen Schluss aus der Verminderung des CO_2-Gehaltes ziehen zu wollen, wäre unberechtigt. Immerhin will ich schon jetzt darauf aufmerksam machen, wie ähnlich diese Zahlen der CO_2 in unseren Versuchen denen von Aug. Ewald[1]) bei Apnoe gewonnenen sind. Das erste Thier wurde ja in der That künstlich sehr reichlich respirirt; freilich athmete der zweite Hund frei und hatte doch die niedrige CO_2-Menge. Aber die künstliche Athmung kommt für den ersten auch gar nicht in Betracht, da er spontan viel häufiger und tiefer athmete als die Einblasungen gemacht wurden: beide Thiere ventilirten sich selber durch ihre Dyspnoe gleich stark; für fernere Versuche musste also daran gedacht werden, ob die Abnahme des CO_2-Gehaltes nicht auf die Selbstventilation der Hunde zu beziehen sei. Möglicherweise könnte auch, ob dies schon das minder Wahrscheinliche ist, das Blut die Fähigkeit CO_2 zu expediren ebenso verloren haben wie für den O. So wenig aber direct aus dem CO_2-Gehalte

1) Pflüger's Arch. 1873. Bd. VII. S. 575.

zu schliessen ist, so vielsagend wird die enorme Verarmung des Blutes an Sauerstoff. Sie zeigt, dass unsere oben ausgesprochene Vermuthung richtig war: das Blut verliert im höchsten Maasse bei der Nitrobenzolvergiftung die Fähigkeit Sauerstoff zu den Geweben zu führen: daher die Dyspnoe, die Cyanose, die Pupillenerweiterung, daher (jedenfalls zum Theil) auch die dunkle Farbe des übrigens Kohlensäure-armen Blutes.

Zur Controle der eben beschriebenen Versuche und zur Aufklärung über die Bedeutung der Kohlensäure-Verminderung wurde ein Versuch geplant, in welchem bei einem nitrobenzolvergifteten Thiere während des dyspnoischen Stadiums der Sauerstoffverbrauch sowie die Kohlensäureabgabe bestimmt werden sollten. Zum Vergleich sollte O-Aufnahme und CO_2-Abgabe desselben Thieres kurz vor der Vergiftung bereits constatirt sein.

Der Versuch wurde an einem ausgewachsenen Kaninchen angestellt; das tracheotomirte Thier athmete am Ludwig'schen Respirationsapparate.[1]) Der mit Sauerstoff gefüllte Glasballon fasste 440 C.-Ctm. Die Kohlensäure wurde in titrirter Barytlösung absorbirt, von der in jedes der beiden Absorptionsgefässe 100 C.-Ctm. gethan wurde.

21/XII. 77.

10 h 54 m 0 s	Beginn der Respiration am Apparate. Unvergiftetes Kaninchen. Normale Athmung.
11 h 18 m 40 s	Beendet (440 C.-Ctm. O verbraucht in 24 Minuten 40 Secunden).
11 h 24 m — s	6 C.-Ctm. Nitrobenzol in den Magen gespritzt.
11 h 27 m — s	Exspirationsluft (aus der Canüle) riecht schon deutlich nach Nitrobenzol.
11 h 40 m — s	Zunahme der Athmung.
11 h 50 m — s	Krämpfe. Sehr frequente, vertiefte Athmung.
12 h 7 m 0 s	(43 Minuten nach Einführung des Giftes) Beginn der Respiration am Apparate. Frequente ausgiebige Respiration. Das Thier ist sonst ruhig.
12 h 11 m — s	Krämpfe von 1 Minute Dauer. Dann von Zeit zu Zeit kleinere Krampfanfälle, stets Dyspnoe.
12 h 20 m — s	Dyspnoe wie vorher.
12 h 26 m — s	Respiration bleibt tief, wird aber minder frequent.
12 h 38 m 20 s	Beendet (440 C.-Ctm. O verbraucht in 31 Minuten 20 Secunden).

Das unvergiftete Thier verbrauchte 440 C.-Ctm. O in 24 Minuten 40 Secunden, also in der Minute = 17,8 C.-Ctm. = 0,02549 g.

Dasselbe Thier vergiftet verbrauchte 440 C.-Ctm. O in 31 Minuten 20 Secunden, also in der Minute = 14,0 C.-Ctm. = 0,020024 g.

1) Beschrieben von H. Sanders-Ezn in d. Ber. d. k. s. Gesellsch. d. Wiss. zu Leipzig. Bd. XIX. 1867. S. 58 ff. und genauer S. 76 ff.

Bestimmung der exspirirten Kohlensäure.

itres: SO_3-Lösung: 1 C.-Ctm. = 0,039553 Grm. SO_3, titrirt gegen Barytlösung A, von welcher 32,5 C.-Ctm. entsprechen 10 C.-Ctm. der SO_3-Lösung. — Barytlösung B (zum Auffangen der CO_2 bestimmt), 10 C.-Ctm. enthalten 0,2761 Grm. BaO. — (Rosolsäure).

Von den 200 C.-Ctm. Barytlösung B, welche die exspirirte CO_2 des unvergifteten Thieres enthalten, werden 10 C.-Ctm. mit 5 C.-Ctm. der SO_3-Lösung versetzt und (mit Rosolsäure) gegen die Barytlösung A zurücktitrirt, was einem Verbrauch an letzterer von 8,35 C.-Ctm. ergibt (beide Kugeln gleich). 10 C.-Ctm. von der B-Barytlösung, welche die exspirirte CO_2 des vergifteten Thieres enthält, werden ebenso behandelt und ergeben einen Verbrauch von 9,9 C.-Ctm. der A-Barytlösung (die eine 9,90, die andere Kugel 9,93).

Gibt einen Verbrauch von BaO beim unvergifteten Thiere = 1,846
" " " " " " vergifteten " = 2,548

Also an CO_2 entwickelt beim unvergifteten 0,531 Grm., d. i. in der inute = 0,02153 Grm.

Also an CO_2 entwickelt beim vergifteten 0,733 Grm., d. i. in der inute = 0,02339 Grm.

Obwohl also in gleichen Zeiträumen das vergiftete Thier 1/4 eniger O aufnahm als dasselbe Thier vor der Vergiftung, so gab doch noch in der Vergiftung etwa 1/10 CO_2 mehr ab. Der Quoent $\frac{O}{CO_2}$, der vor der Vergiftung = 1,18, sank in der Vergiftung tf 0,85. Diese absolute und namentlich relativ so erheblich gesteirte CO_2-Abgabe ist um so bemerkenswerther, als das vergiftete hier schon etwa 20 Minuten vor Beginn des zweiten Respirationsrsuches eine verstärkte Athmung gezeigt und offenbar durch diese n grössten Theil der in den Geweben und im Blute vorräthig geesenen CO_2 fortgeschafft hatte.

Das Ergebniss dieses Versuches ist für das Verständniss des aswechsels bei unserer Vergiftung in doppelter Beziehung lichtingend. Einmal bestätigt und vervollständigt es die Resultate iserer Blutgasanalysen. Wir sehen, dass bei der Nitrobenzolverftung trotz verstärkter Athmung weniger Sauerstoff aufgenommen ird als in der Norm; insofern hieraus ein geringerer Sauerstoffhalt des Arterienblutes schlechterdings folgen muss, ist dieser efund eine Bestätigung der Blutgasanalysen. Insofern er aber e Ursache der O-Armuth des Carotisblutes auf eine verminderte ifnahme von O in den Lungencapillaren zu erkennen gestattet, ist eser Befund eine Vervollständigung unserer bisherigen Erbnisse, denn er beseitigt gewisse Möglichkeiten der Erklärung: kann nun nicht mehr daran gedacht werden, dass der O vielleicht

vom Blute in den Lungen reichlich aufgenommen würde, aber sofort in irgend einer Form fest (d. h. unaustreibbar durch das Vacuum, unverwerthbar für den Organismus) gebunden werde u. a. m.

Ferner erledigt der vorstehend mitgetheilte Versuch die Frage, warum das Blut des nitrobenzolisirten Thieres neben seiner Armuth an O auch so wenig CO_2 besitzt. Jene von uns schon oben als unwahrscheinlich bezeichnete Annahme, als ob das Blut die Transportfähigkeit für CO_2 ebenso eingebüsst hätte wie für O, wird durch den Respirationsversuch widerlegt, — denn das Blut hat absolut und relativ mehr CO_2 an die Lungenluft abgeliefert als in der Norm.

Da wir wissen, dass jede Verstärkung der Lungenventilation die CO_2-Ausfuhr erheblich vermehrt, so können wir in unserem Versuche die vermehrte CO_2-Abgabe mit Sicherheit auf die durch O-Mangel (vielleicht auch zum Theil specifisch) bedingte dyspnoische, also reichlichere Athmung zurückführen. Wenn man bei den dyspnoischen nitrobenzolisirten Thieren den Ausdruck gebrauchen darf, so sind sie in Bezug auf die CO_2 apnoisch. Mengte sich nicht die Möglichkeit eines specifischen Reizes des Nitrobenzols auf die Athmung in die Betrachtung ein, so würde unser Versuch zu Gunsten der Rosenthal'schen Auffassung verwerthet werden können, nach welcher O-Mangel und nicht CO_2-Ueberschuss den Antrieb für die Erzeugung der Athembewegungen abgibt.

Den Umstand, dass die in einer halben Stunde aufgenommene Sauerstoffmenge während der Vergiftung kleiner ist als die in der während derselben Zeit exspirirten CO_2 enthaltene, wage ich auf Grund eines so kleinen Beobachtungsmaterials nicht zu verwerthen; allerdings ist wohl anzunehmen, dass der grösste Theil, wenn nicht gar sämmtlicher Vorrath der im Körper aufgespeicherten CO_2 in den vorgängigen 43 Minuten, die zwischen Gifteinfuhr und Beginn des Respirationsversuches liegen, in Folge der verstärkten Athmung abgegeben waren — aber bewiesen ist diese Annahme eben nicht. Unter dieser Voraussetzung würden wir zu dem Schlusse gelangen, dass der Organismus von seinem aufgespeicherten Körpersauerstoff zur CO_2-Bildung etwas hätte hergeben müssen und dann wäre es denkbar, dass sauerstoffarme Schlacken, — Substanzen sich anhäuften, die im Stande wären leicht reducirbaren Substanzen O zu entziehen. Von jener Voraussetzung aus würde es also zu verstehen sein, dass im Urine nitrobenzolvergifteter Thiere eine von Ant. Ewald entdeckte reducirende Substanz auftritt. Aber, wie bemerkt, zu solchen Schlüssen reicht das vorhandene Material nicht aus. Da ich indess nicht in der Lage bin, mit einem Respirationsapparate weiter zu

arbeiten, so wollte ich wenigstens diesen Gedanken zur experimentellen Prüfung vorgelegt haben.

Die am Kaninchen gewonnenen Zahlen sind übrigens um so bemerkenswerther, als das Blut der Kaninchen, soweit man dies aus dem Farbenwechsel und dem weiter unten zu erwähnenden spektroskopischen Befunde entnehmen kann, offenbar weniger durch das Nitrobenzol beeinflusst wird, als das der Hunde. Hierzu stimmt auch, dass die Cyanose und die Dyspnoe bei den Kaninchen bei Weitem nicht so bedeutend sind, wie bei den Fleischfressern. Bei Hunden würden vermuthlich Respirationsversuche noch viel grössere Zahlenunterschiede liefern.

Das spektroskopische Verhalten des Blutes.

Während die meisten Untersucher über das spektroskopische Verhalten des Blutes bei Nitrobenzolvergiftung schweigen und Ewald normales Verhalten bei einem vergifteten Menschen fand, macht, wie bereits angedeutet, Starkow[1]) die Mittheilung, dass er neben den Oxyhämoglobinstreifen auch noch den Streifen des Hämatins in saurer Lösung gesehen habe. Der citirte Aufsatz, von dem russischen Autor in deutscher Sprache geschrieben, ist in mehrfacher Beziehung unklar: Unrichtige chemische Formeln, undeutliche Ausdrucksweise lassen es dort zweifelhaft erscheinen, wann vom Nitrobenzol, wann vom Dinitrobenzol und von welchem der drei Isomeren des letzteren er spricht. Da er aber nur einen gradweisen Unterschied in den Wirkungen der beiden Körper statuirt, so ist sicher, dass er sowohl bei der Vergiftung als auch bei directer Beimengung des Giftes zu normalem Blute den Streifen des Hämatins in saurer Lösung gesehen haben will. Wenn er dagegen sagt: — — „einen Absorptionsstreifen auf der Grenze des rothen und orangen Theiles des Spectrums, entsprechend der Frauenhofer'schen C-Linie. Dieser Streifen des sauren Hämatins u. s. w.“, so ist der Streifen jedenfalls unrichtig angegeben. Denn entweder liegt er auf der Linie C und dann ist es eben nicht der Hämatinstreif, oder umgekehrt. Bekanntlich liegt der Hämatinstreif (saurer Lösung) zwischen C und D, näher zu C, aber nicht in C.

Das Blut der Kaninchen zeigt nach meiner Erfahrung in seinem spektroskopischen Verhalten bei der Nitrobenzolvergiftung keinerlei Abweichung von der Norm. Wie ich auch die Vergiftung einrichtete, ob innerlich oder subcutan, ob mit schnellem oder langsamem Ver-

1) Virchow's Arch. 1871. Bd. LII. S. 464.

laufe, ob mit grossen oder kleinen Dosen, stets und selbst noch kurz nach eingetretenem Tode waren die beiden Oxyhämoglobinstreifen zu sehen. Bei diesen Prüfungen bediente ich mich des Vogel'schen Spektroskops, welches bekanntlich die für derartige Untersuchungen äusserst vortheilhafte Einrichtung besitzt, dass man zwei Spectra übereinander setzen kann. So stand gewissermaassen als Maassstab stets über (oder unter) dem zu prüfenden Spectrum ein normales Oxyhämoglobin-Spectrum; es zeigte nun das Spectrum des Nitrobenzol-Blutes zwei Absorptionsstreifen als genaue Verlängerungen der Oxyhämoglobinstreifen. Auch das aus den Leichen genommene Blut röthete sich noch etwas wenn auch wenig an der Luft und zeigte das schon beschriebene Verhalten. Das Blut der Hunde wird offenbar in unserer Vergiftung stärker alterirt als das der Kaninchen. Es wird viel schneller und vollständiger dunkel und das aus dem eben verstorbenen Thiere entnommene Blut röthet sich bei Schütteln mit Luft nicht mehr. So lange das Thier lebt sieht man stets auch in ziemlicher Verdünnung die Streifen des Oxyhämoglobins. Nimmt man Lösungen des Blutes die nicht stärker concentrirt sind, als dass man noch deutlich die beiden genannten Streifen von einander getrennt sieht, so zeigt das Spectrum nichts weiteres. Wenn man dagegen die Flüssigkeit so stark färbt, dass der ganze rechte Theil des Spectrums bis heran zum linken Rande des linken Streifens absorbirt ist, so zeigt sich im Roth ein mässig scharf abgegrenzter Streif. Dies war jedenfalls der von Starkow gesehene und von ihm als Hämatinstreif saurer Lösung gedeutete Absorptionsstreif. Sofort bereitete ich mir eine saure Hämatinlösung und setzte deren Spectrum über das zu bestimmende Spectrum. Da ergab sich denn, dass die beiden Spectra nicht gleich sind. Die beiden Streifen bilden nicht einer die Verlängerung des anderen, sondern der Hämatinstreif liegt ein klein wenig weiter links als der Nitrobenzolstreif. Der Nitrobenzolstreif ist auch noch im Spectrum des Blutes der Hundeleichen nachzuweisen, steht dort aber links von dem Hämatinstreif saurer Lösung. Zusatz von $(NH_4)_2S$ lässt ihn noch weiter rechts rücken als der Stelle des Streifen im lebenden Blute entspricht. Nochmals will ich darauf aufmerksam machen, dass die Lösung eine ziemlich concentrirte sein muss, wenn man den Streifen sehen will.

Dass im Spectrum des Kaninchenblutes der Nitrobenzolstreif nicht zu sehen ist, kann man vielleicht so erklären: Es sterben die Kaninchen bevor ihr Blut eine so dunkle Farbe angenommen hat wie das der Hunde ist, wenn es den Nitrobenzolstreifen liefert. Ihr

Nervensystem erliegt der lähmenden Wirkung des Giftes früher als das der Hunde (s. weiter unten den Abschnitt über das Nervensystem).

Praktisch, forensisch wichtig wird es sein, bei Nitrobenzolvergiftungen an Menschen auf diesen Nitrobenzolstreif zu fahnden. Da die Cyanose, die bei Kaninchen geringe, bei Hunden dagegen höhere Grade einhält, auch bei Menschen laut sämmtlichen Berichten eine so kolossale ist, so steht zu erwarten, dass in Vergiftungsfällen auch im Spectrum des menschlichen Blutes, bei genügender Concentration der spektroskopirten Flüssigkeiten, jener Nitrobenzolstreif zu finden und zwar auch noch aus dem Blute der Leiche zu erhalten sein wird.

Verhalten des Blutes ausserhalb des Organismus gegen Nitrobenzol.

Welcher Natur auch die unter dem Einflusse unseres Giftes entstehende Veränderung des Blutes sein mochte, so war nach den zahlreich vorliegenden Thatsachen bezüglich der Einwirkung anderer Gifte auf das Blut, zu erwarten, dass eine directe Berührung des Blutes mit Nitrobenzol die gleiche Veränderung herbeiführen werde. Ich hoffte aus derartigen Versuchen einen Aufschluss über den Mechanismus der Blutwirkung des Giftes zu erhalten. Die Versuche, welche ich in dieser Richtung anstellte, zeigten, dass die soeben ausgesprochene Erwartung irrig war.

Versuche.

19/XII. 77. Arterielles Hundeblut wird mit $^1/_{10}$ Volum Nitrobenzol in einem offenen Glaskolben geschüttelt; augenblicklich wird das Blut hellziegelroth und in der Ruhe behält es dann diese Farbe tagelang. Ein Theil dieses Blutes wird in die Luftpumpe gethan. Es gibt an das Vacuum anscheinend in normaler Weise Gas ab, hält sich aber bis ins 2. und selbst ins 3. Vacuum auffallend hell. Allmählich wird es dunkler, sieht aber auch gasfrei noch eigenthümlich chocoladenfarben aus. Im Laufe der nächsten 10 Stunden dunkelt es nach und behält einen Strich ins Violette. Mit Luft geschüttelt nimmt es jetzt arterielle Farbe an. —

19/XII. Normales Hundeblut wird entgast und ihm unter Luftabschluss Nitrobenzol zugeführt, mit welchem es 10 Minuten lang geschüttelt wird. Eine Farbenänderung wird hierbei nicht wahrgenommen. So wird das Gemenge über eine Stunde (ohne Luftzutritt) aufbewahrt. Hierauf mit Luft geschüttelt, röthet es sich sofort in normaler Weise.

20/XII. Arterielles Hundeblut wird direct aus der Arterie unter Quecksilberverschluss aufgefangen und ihm, ebenfalls ohne Luftzutritt Nitrobenzol zugefügt, mit welchem es geschüttelt wird. Das Gemenge befindet sich über Quecksilber in einer weiten etwas über Barometerlangen Glasröhre, welche oben geschlossen ist und durch deren untere offene Mündung die Quecksilbersäule (welche Barometer-Höhe hat) mit dem Quecksilber einer Wanne communicirt. Es entwickelt sich

beim Schütteln des Blutes mit dem Gifte **kein Gas.** Bei anhaltendem Luftabschlusse dunkelt es in 20 Stunden.

Wir sehen aus diesen Versuchen, dass gegen alles Erwarten bei directer Berührung des Blutes mit dem Gifte weder das Oxyhämoglobin sein Vermögen verliert, Gase abzugeben, noch das gasfreie Hämoglobin seiner Fähigkeit beraubt wird, arteriell zu werden. Ebensowenig treibt das Nitrobenzol andere Gase aus dem Blute aus. Sehr auffallend ist auch, dass bei directer Beifügung das Blut die entgegengesetzten Farbenveränderungen zeigt gegenüber denen am nitrobenzolvergifteten Thiere, nämlich bei letzterem auffallend dunkel, in ersterem Falle hellziegelroth wird. Das ziegelrothe Gemenge von Blut und Nitrobenzol verhielt sich übrigens spektroskopisch wie normales Blut und zeigte selbst nach 24stündigem Stehen keinen Streif (gegen Starkow). Unter dem Mikroskope findet sich unmittelbar nach dem Schütteln alles Hämoglobin in grossen Krystallen ausgeschieden. (Das Nitrobenzol erwies sich als frei von Benzol und Chlorbenzol; von diesen beiden Körpern hat Starkow die gleiche Einwirkung beschrieben, nicht aber vom Nitrobenzol.) $(NH_4)_2S$ macht solches Blut ganz dunkel und lässt einen Streifen im Spectrum erscheinen, der fast dem des Hämatins in s. L. entspricht, aber eine Spur weiter links steht.

Die Wirkung des Nitrobenzols auf das Nervensystem.

Ollivier und Bergeron, Bergmann, Guttmann u. A. erklären auf Grund ihrer Untersuchungen Nitrobenzol für ein Gift, welches das Centralnervensystem von Warm- und Kaltblütern lähmt und keine Krämpfe veranlasst. Letheby beschreibt dagegen, wie bereits erwähnt, Krampfanfälle und nebenher verlaufende motorische Lähmung und Ausgang in Koma bei Warmblütern (Hunden und Katzen). Letheby steht mit dieser Angabe von einer krampfmachenden Wirkung allein. (Das Experiment Casper's haben wir bereits oben [S. 350] als nicht ganz verwerthbar gekennzeichnet.) Sehen wir die Casuistik der Vergiftungen bei Menschen durch, so finden wir vielfach Krämpfe verschiedener Art angegeben (Schenk, Kreuser, Treulich, Bahrdt, Svederus, Helbig, Ewald). Hier ist also eine Kluft zwischen den Thierexperimenten und der Beobachtung am Menschen, falls die Letheby'sche Beobachtung nicht bestätigt werden könnte. Jedenfalls fehlt die Aufklärung, warum in vielen Versuchen das Nitrobenzol einfach lähmend auf Warmblüter wirkte, während es beim Menschen Krämpfe verursachte.

An Fröschen hat Niemand Krämpfe bei der uns beschäftigenden

Vergiftung gesehen. Auch ich kann bestätigen, dass man die Vergiftung einrichten mag wie man will, kleine oder grosse Dosen wählen kann, schnelle oder langsame Intoxicationen erzeuge, subcutan oder direct in das Blut das Gift spritze oder die Frösche in Nitrobenzoldämpfen athmen lasse, — stets sieht man nur Lähmung. Auch dann entstehen keine Krämpfe, wenn man eine ganze Extremität durch Unterbindung der Arterie (u. ä.) vor der Vergiftung schützt, — was übrigens von vornherein überflüssig erscheinen muss, da motorischer Nerv und Muskel bei der gewöhnlichen Nitrobenzolvergiftung (d. h. wenn man nicht die oben beschriebene Muskelstarre erzeugt) nicht von dem Gifte leiden.

Bei Versuchen an Säugethieren erhielt ich Ergebnisse, welche die Angaben aller meiner Vorgänger, so weit sie positive sind, bestätigen, und welche geeignet scheinen die Widersprüche aufzuklären. Wähle ich Kaninchen und vergifte ich sie innerlich mit kleinen Dosen (bis zu 2 C.-Ctm.) oder kommt bei mittleren Gaben die Vergiftung nur allmählich zu Stande, so erhalte ich dieselben Befunde wie Bergmann, Guttmann und die meisten anderen Autoren, nämlich Lähmung. Wenn ich dagegen Hunde (die sich besonders eignen) mit grossen Gaben (10 C.-Ctm. für einen kleinen Hund) vergifte oder wenn bei mittleren Gaben die Vergiftung sich schnell entwickelt, so ist stets das Bild so wie Letheby es beschrieb; und zwar hat dieser Autor es bezüglich der Laufbewegungen, der Krämpfe, der nebenhergehenden motorischen aufsteigenden (erst hinten dann vorn) Schwäche u. s. w. so vorzüglich beschrieben, dass ich eigentlich nichts hinzuzusetzen wüsste. Nur das Anfallsweise der Krämpfe möchte ich etwas weniger betonen, da es nicht durchweg ausgeprägt erscheint. Auch bei Kaninchen kann man in den Fällen schneller Vergiftung, die sich innerlich durch Darreichung grosser Gaben (7 bis 10 C.-Ctm.) erzwingen lässt, zum mindesten angedeutet, zuweilen sehr ausgesprochen Krämpfe beobachten, die besonders regelmässig in Opisthotonus und häufig in Nystagmus bestehen (auch beim Menschen [Müller, Vierteljahrschr. f. ger. Med. N. F. IV. 341] sind Zwangsbewegungen der Bulbi beobachtet worden). Immerhin scheint aber gerade das Kaninchen besonders wenig Widerstandsfähigkeit gegen die lähmende Wirkung des Giftes bei innerlicher Darreichung zu haben. In den Fällen mit ausgesprochenen krampfhaften Erscheinungen sieht man bei Kaninchen die Pupillen oft erheblich, zuweilen fast bis aufs äusserste verengt, während bei langsamer Vergiftung alle Thiere (Hunde, Katzen, Kaninchen), die ich hierauf prüfte, äusserst erweiterte reactionslose Pupillen zeigten.

Im Ganzen stellt sich die Sache also so, dass bei rapidem Verlaufe sofort heftige Krämpfe und Tod, bei minder plötzlicher aber noch schneller Entwicklung der Vergiftung Krämpfe neben (psychischer und) motorischer Schwäche auftreten, während bei langsam ansteigender Vergiftung die Lähmung allein zur Erscheinung kommt. Es haben also sowohl Letheby als die ihm widersprechenden Autoren Recht. Besonders schlagend spricht in diesem Sinne auch die bereits oben verwerthete Erfahrung, die ich beim directen Einbringen des Giftes in die Blutbahn machte. Hier veranlasst selbst beim Kaninchen das Nitrobenzol äusserst heftige Krämpfe und zwar genügten dazu schon 1—3 Tropfen des Giftes.

Nimmt man zu diesen Ermittlungen die Thatsache, dass bei Fröschen niemals Krämpfe durch Nitrobenzol verursacht werden, so sollte man nach der allgemein anerkannten Auffassung glauben, dass die bei Säugethieren beobachteten Krämpfe secundärer Natur seien, — also auf einer Störung des Gaswechsels zwischen dem Blute einerseits und gewissen motorischen Hirnbezirken andererseits beruhen (wie bei Erstickungs- und Verblutungskrämpfen, bei Herzlähmung u. s. w.), denn die heutige Toxikologie kennt nur zwei Kategorien von krampfmachenden Giften: 1. solche, welche bei Warmblütern und bei Fröschen Krämpfe erzeugen: specifisch-krampfmachende Gifte und 2. solche, welche bei Fröschen nicht, sondern nur bei Warmblütern Krämpfe verursachen, welch letztere aber secundärer Art sind (auf einer inneren Erstickung des Hirns beruhen) und nicht von einer specifischen Wirkung des Giftes auf das Nervensystem herrühren.

Dennoch kann, meiner Ueberzeugung nach, das Nitrobenzol in der zweiten Kategorie nicht untergebracht werden (in die erste gehört es nicht, da es bei Fröschen keine Krämpfe veranlasst). Schon oben, bei Erörterung der Incubation, habe ich, wie ich glaube, den Nachweis geliefert, dass die Krampferscheinungen und die Pupillenverengerung bei directer Einbringung des Giftes in die Blutbahn, schlechterdings nicht als secundäre gedeutet werden können. Auch für die Krämpfe, welche bei innerlicher Darreichung unter den angegebenen Bedingungen zu beobachten sind, kann mit Sicherheit die Annahme einer secundären Erstickung zurückgewiesen werden. Freilich liegt der Gedanke an Erstickungskrämpfen jetzt um so näher, als ich ja gezeigt habe, wie das Blut unter dem Einflusse der Nitrobenzolvergiftung seiner Fähigkeit beraubt wird, das Athmungsbedürfniss des Organismus zu befriedigen. (Wohl bemerkt, haben wir hierbei nur Sauerstoffmangel, keine Kohlensäureüberladung vor uns!)

Und gewiss hängen viele Erscheinungen der Nitrobenzolvergiftung von dieser dyspnoischen Beschaffenheit des Blutes ab. So ist hierauf, wie wir zeigten, wohl zum grössten Theile die Athemnoth und die Pupillenerweiterung zu beziehen, welche letztere bei einigermaassen langsamer Entwicklung des Vergiftungsprocesses stets zu sehen ist. Höchst wahrscheinlich werden sich bei genauerem weiterem Studium dieser physiologisch wie toxikologisch gleich interessanten Vergiftung noch mehrere theils bereits bekannte Erscheinungen theils neu zu findende Thatsachen auf diese Sauerstoffverarmung des Blutes zurückführen lassen. Aber die Pupillenverengerung und die Krämpfe bei schneller Vergiftung können nicht als secundäre gelten. Erstere kommt überhaupt unter solchen Umständen nicht vor, und die letzteren haben bei meinen Versuchen — und ebenso in der Casuistik der Vergiftung beim Menschen — absolut nichts von dem Charakter der secundären Krämpfe gehabt. Die (secundären) Erstickungskrämpfe sind stets kurz vorübergehend, beginnen am Schlusse einer ad maximum gesteigerten Dyspnoe und machen nach bald erreichter Akme der Asphyxie in kürzester Zeit Platz; sie sind allgemeine und ausschliesslich tonisch-klonischer Natur. Bei unseren Krämpfen sehen wir, um zunächst beim Menschen anzufangen, ein locales Beschränktbleiben zuweilen auf die Flexoren der Arme u.s.w.; sie treten hier auf ohne dass die Dyspnoe eine bedeutende zu sein braucht, während beim Menschen bekanntlich kolossale Dyspnoe ohne Krämpfe bestehen kann; (die Sauerstoffverarmung des Hirnes muss beim Menschen erstens schon eine sehr bedeutende und namentlich muss sie eine sehr plötzliche, steile sein, wenn, wie beim Erhängen, Krämpfe auftreten sollen). Die coordinirten Rennkrämpfe der Hunde haben gar nichts vom Charakter der Erstickung; die lange Dauer, — oft dauern die Krämpfe 24 Stunden hindurch und länger — alles weist den Gedanken an eine secundäre Natur dieser Krämpfe zurück. Wer genügend oft Thiere in Erstickungs-, Verblutungskrämpfen gesehen hat und sieht die Krämpfe stark nitrobenzolisirter Hunde, wird keinen Augenblick die beiden Krampfarten identificiren. Zudem waren die Krämpfe noch zu einer Zeit zu beobachten, wo die Steilheit der Sauerstoffverarmung des Blutes (wenn der Ausdruck gestattet wird) nachweislich zwischen zwei Blutentnahmen eine zu geringe war, als dass durch sie secundäre Krämpfe erzeugt hätten sein können. Endlich sei noch zweier Erfahrungen gedacht, die zu Gunsten meiner Auffassung sprechen dürften. Wenn ich Thiere (Hunde und Kaninchen), die in der Vergiftung genügend weit vorgerückt waren, durch Verschluss der Trachea erstickte, so

traten entweder gar keine Krämpfe mehr auf oder die vorhandenen nahmen doch ab, jedenfalls nie zu. Hieraus schliesse ich, dass zu jener Zeit das Blut bereits in einem so schlechten Gaszustande sich befand, dass — bei diesen nitrobenzolisirten Thieren — eine noch so plötzliche Verschlechterung seines Gaswechsels keine Krämpfe mehr erzeugen konnte; also konnten auch die beobachteten Krämpfe nicht auf die viel weniger wirksame allmähliche, durch das Nitrobenzol bedingte Sauerstoffverarmung bezogen werden. Wenn ich ferner bei einem in Krämpfen befindlichen Hunde ca. 40—50 C.-Ctm. Blut aus der Carotis entnahm, so beruhigte sich jedesmal das Thier sofort; auch dieser Umstand dürfte leichter erklärt werden unter der Annahme einer specifisch erregenden Wirkung des im Blute kreisenden Giftes auf die Ganglienzellen, als unter der Annahme, die Krämpfe seien secundäre, — obschon dieser Versuch nicht ganz streng beweisend ist. Immerhin ist aber im Vorhergehenden so viel Material beigebracht, dass wir wohl unsere Ueberzeugung dahin aussprechen können, dass die bei Nitrobenzolvergiftung auftretenden Krämpfe nicht secundärer Natur sind, dass vielmehr das Nitrobenzol direct erregend auf motorische Centralapparate der Warmblüter wirke. Und zwar ist diese Erregung um so heftiger je schneller der Uebertritt des Nitrobenzols aus dem Blute in das Protoplasma der Ganglienzelle erfolgt.

Es hat, wie im ersten Abschnitte dieser Arbeit bereits ausgesprochen ist, durchaus nichts befremdendes, dass eine Substanz, die grob nachweisbar so schnell aus dem Capillar zum Muskelinhalt übertritt und denselben gerinnen macht, ebenfalls schnell zum Protoplasma der Ganglienzelle übertritt und bei einer gewissen Geschwindigkeit dieses Uebertritts dieselbe in Erregung versetzt, während bei einer langsameren Vergiftung eben diese Zelle nur gelähmt wird.

Nach dieser Auseinandersetzung können wir daher das Nitrobenzol nicht zur Kategorie der Gifte rechnen, welche secundäre Krämpfe bedingen ohne specifisch erregend zu wirken, ebensowenig wie wir sie zu der einzig übrig bleibenden anderen Kategorie von Giften zählen konnten, welche, wie Strychnin und Pikrotoxin, auch beim Frosche Krämpfe verursachen und von der Toxikologie als einzige Klasse von specifisch-krampfmachenden Giften angesehen wird.

So bliebe denn nichts anderes übrig, als für das Nitrobenzol eine eigene neue Kategorie zu schaffen, die folgendermaassen zu charakterisiren ist: Es gehören zu ihr Gifte, welche beim Eindringen

in die motorischen Centralapparate des Frosches keine Krämpfe, sondern nur Lähmung verursachen, während sie auf dieselben Apparate der Warmblüter lähmend bei allmählichem, erregend bei schnellerem Uebertritte wirken.

Ich fürchte nicht, dass das Nitrobenzol als Curiosum vereinzelt in dieser Kategorie stehe und bleiben werde. Schon kennen wir für die Nitrobenzolvergiftung eine Analogie, die man bisher in der Toxikologie bei der Eintheilung der krampfmachenden Gifte nicht berücksichtigt hatte: die durch Venosität des Blutes hervorgerufenen nervösen Erscheinungen. Auch die Venosität kann bei Erstickung beliebig im Organismus des Frosches entstehen, der Frosch bekommt keine Krämpfe; die Venosität des Blutes ist eine Schädlichkeit, die den Frosch allmählich unter Lähmung tödtet. Beim Säugethiere macht dieselbe Schädlichkeit Lähmung, wenn sie allmählich, Krämpfe dagegen, sobald sie schnell zu Stande kommt — alles ganz analog der Nitrobenzolwirkung. Ich bin überzeugt, dass ein gleiches Verhalten sich bei einer sehr grossen Zahl von Substanzen herausstellen wird, sobald man nur erst nach der angedeuteten Richtung hin die verschiedenen lähmenden und für nicht krampfmachend geltenden Gifte, wie Aether, Alkohol u. s. w. untersuchen wird. Die Geschwindigkeit der Vergiftung der verschiedenen Organelemente ist ein bisher von den Toxikologen eben noch nicht beachtetes Moment.

Gelegentliche Beobachtungen.

Bei Hunden, Katzen und Kaninchen, namentlich bei ersteren, ist während der Giftwirkung ein bedeutender Speichelfluss constant zu beobachten. Den hierbei secernirten Speichel habe ich mit Kupfervitriol und Kali auf das Vorhandensein einer reducirenden Substanz geprüft. Er enthielt eine solche nicht, während im Urin stets eine solche vorhanden war. — Der Hundespeichel wandelte Stärke in Zucker um. —

Die Temperatur der Thiere sank während der Vergiftung stets, was bei bestehender Cyanose begreiflich ist. Kaninchen, die vor Wärmeverlust geschützt wurden, blieben länger am Leben als ungeschützte ceteris paribus. — Bei Hunden scheint im ersten Stadium der Einwirkung eine psychische Alteration mit Hallucinationen oder Illusionen zu bestehen, — so weit dies am Thiere zu beurtheilen ist. Ihr Benehmen ist ein ganz verändertes; sie laufen rastlos umher, stutzen plötzlich, kehren schnell um, kümmern sich um die Umgebung, Menschen u. s. w. entweder gar nicht oder ganz anders als

in der Norm u. v. A. Eine Fortsetzung dieses Verhaltens, in welchem ein motorischer Drang vorherrscht, scheinen die späteren Rennkrämpfe zu sein. — Nirgend erwähnt finde ich eine eigenthümliche Gangart der Hunde in den ersten Stadien der Vergiftung, welche ich zuweilen sah und dem „spanischen Tritte" der Reitpferde vergleichen möchte.

In den spätesten Stadien schwerer Vergiftung ist das Centralnervensystem der Hunde so sehr der Anwesenheit arteriellen Blutes entwöhnt, dass nach vollständiger Verblutung (oder Abschneiden der Luftzufuhr zum bluthaltigen Thiere) noch bis zu einer Viertelstunde Athembewegungen ausgeführt werden, ohne dass es zu einer ordentlichen Dyspnoe vorher käme. Es nähert sich also das Verhalten der Medulla oblongata des Hundes während der Nitrobenzolvergiftung in Folge allmählicher Entwöhnung dem Verhalten des Froschhirnes. —

Erbrechen habe ich bei Hunden, denen Nitrobenzol in den Magen gebracht war, nur einmal beobachtet und das war überdies erst nach einem grösseren Aderlasse.

Theoretisches zur Therapie der Nitrobenzolvergiftung.

Nachdem wir, wie ich glaube, zu einer etwas geklärten Auffassung über das Wesen der Nitrobenzolvergiftung gelangt sind, sei es mir gestattet, einen Blick auf die Therapie zu werfen, wie sie theils versucht, theils vorgeschlagen ist und wie sie sich etwa von dem jetzt erreichten Standpunkte aus construiren lässt; das entscheidende Wort hat dann freilich die Praxis zu sprechen.

In erster Linie sei der Prophylaxe gedacht. Immer wieder und wieder müssen die zuständigen Behörden daran erinnert werden, dass sie ein schlimmes, perfides Gift frei passiren lassen, das die gefährlichen Eigenschaften hat, billig im Preise zu sein und bei genügender Verdünnung einen angenehmen Geschmack zu besitzen. Letzteres ist um so schlimmer als meine Versuche gezeigt haben, dass gerade die feine Vertheilung, die Verdünnung eine bestimmte Gewichtsmenge des Giftes gefährlicher machen, als wenn dieselbe unvermischt genossen würde. Der Handel mit Nitrobenzol, Mirban-Essenz und wie die nitrobenzolhaltigen Substanzen heissen mögen, muss durchaus unter gesetzliche Controle gestellt, die Benutzung dieser Präparate zur Parfümirung von Esswaaren, Liqueuren u. s. w. verhindert werden (wie dies inzwischen in der Anlage A [sub 2] zu den Motiven des Gesetzentwurfes betr. d. Verk. m. Nahrungsm. u. s. w. ebenfalls ausgesprochen ist). — Was über die Prophylaxe des einzelnen Falles zu sagen wäre, versteht sich von selbst

Die eigenthümlichen, in vorstehender Arbeit erörterten, Resorptionsverhältnisse des Nitrobenzols machen es bei diesem Gifte mehr als bei jedem anderen nothwendig (wie schon Ewald betonte) bei jedem Vergiftungsfalle den Magen-Darmkanal vollständig zu entleeren. Auspumpen des Magens, allenfalls Brechmittel, wo ersteres nicht thunlich, Drastica und Clysmata — diese Therapie muss sofort und stets eingeleitet werden, selbst wenn 24 Stunden und darüber seit dem Genusse des Giftes verflossen sind. —

Bei der ärztlichen Behandlung muss man sich besonders gegenwärtig halten, dass Alkohol und Oele Lösungsmittel für das Nitrobenzol sind. Da wir nun aus unseren Experimenten ersehen haben, dass mit der Verdünnung des im Magen und Darm enthaltenen Giftes die Gefahren wachsen, so dürfen Alkoholica und Oleosa schlechterdings nicht eher genossen werden, als bis sicher gestellt ist, dass kein Nitrobenzol mehr in den ersten Wegen enthalten ist. Daher darf das so häufig gebrauchte Antidot — die Milch wegen ihres Fettgehaltes bei Nitrobenzolvergiftung durchaus nicht angewandt werden. Ferner wäre es aus demselben Grunde ein Fehler die Entleerung des Darmes durch Ricinusöl bewirken zu wollen. — Auch der Versuchung Analeptica in Gestalt von Spirituosen zu geben, muss der Arzt durchaus widerstehen, da sich in ihnen das Gift zum Schaden des Patienten lösen würde.

Bei der Bekämpfung der Erscheinungen, die durch das bereits resorbirte Nitrobenzol verursacht werden, geben zwei Wirkungen des Giftes — beide gleich gefährlich — Indicationen ab: die zuerst erregende, später lähmende oder von vornherein lähmende Wirkung auf das Centralnervensystem und zweitens die Wirkung des Giftes auf das Blut. Die Erscheinungen dieser beiden Wirkungen müssen ebenso wie bei jeder anderen Krankheit so rationell als möglich behandelt werden. Wir haben nun in unseren Versuchen gesehen, dass nach stundenlangem energischen Durchleiten von Luft das Blut selbst stark nitrobenzolisirter Thiere wieder arterialisirt werden kann. Bei leichteren Fällen wäre daher vielleicht künstliche Athmung zu versuchen (die mit, wie es scheint, günstigem Erfolge bei jenen 18 Mann Feldwache in Frankreich [Helbig] eingeleitet wurde). Für schwere Fälle reicht sie jedenfalls nicht aus, und bei der Tücke dieses Giftes ist den Fällen nicht zu trauen; die Eintheilung in schwerere und leichtere gelingt erst, wenn die Fälle so oder so abgelaufen sind. Daher scheint es rationell in einigermaassen schwereren Fällen das unbrauchbare Nitrobenzolblut durch gesundes zu ersetzen, d. h. eine ausgiebige Venaesection mit nachfolgender reichlicher

Transfusion vorzunehmen. Die vorgängige Venaesection erscheint um so nothwendiger, als von dem vergifteten Blute aus die Vergiftung des Centralnervensystems nur um so vollständiger werden wird, wenn man es ungehindert zu demselben fliessen lässt. Der Vorschlag der Transfusion ist übrigens auch beim Menschen schon über das theoretische Stadium hinaus. In dem Falle Bahrdt's wurde, freilich ohne vorgängigen Aderlass eine Transfusion von nur 60 Grm. gemacht und man beobachtete kaum ½ Stunde später eine vorübergehende Besserung: „er kam bis zu einem gewissen Grade von Bewusstsein, antwortete sogar hin und wieder auf Fragen, schluckte die ihm dargebotene Milch und hob die Lider in die Höhe", während er vor der Transfusion komatös war. Dass der Patient schliesslich doch starb, ändert an unserem Raisonnement natürlich nichts. Venaesection und Transfusion müssen wir bei jener Vergiftung daher für indicirt erklären.

Für die symptomatische Behandlung der von der Wirkung des Nitrobenzols auf das Nervensystem herrührenden Erscheinungen wüsste ich dagegen nichts anzuführen, was nicht auf der Hand läge und bereits mit mehr oder weniger Erfolg versucht worden ist: Analeptica, Excitantien (excl. Alkoholicis!) u. s. w. in den Stadien des Sopors und des Koma's; jedoch glaube ich aus dem Bahrdtschen Falle schliessen zu sollen, dass auch gegen diese ein ausgiebiger Aderlass und eine sofort auf diesen folgende reichliche Transfusion die beste Therapie bilden.

Zum Schluss will ich aber nicht verschweigen, dass mein Vorschlag die Transfusion vorzunehmen vorerst noch dringend einer experimentellen Prüfung bedarf. Die wenigen Thierversuche, die ich in dieser Beziehung anstellte, entsprachen den gehegten Hoffnungen noch nicht. Da ich mich auf das Gebiet der Transfusionslehre nicht begeben wollte, und eine derartige Ausdehnung meiner Untersuchung ausserhalb der ursprünglich gesteckten Grenzen gelegen haben würde, so brach ich die Sache frühzeitig ab. Es steht aber zu hoffen, dass andere Experimentatoren bei Wiederaufnahme meiner Versuche unter geeigneter Modification der Methode bessere Erfolge erzielen und damit eine wirksame Therapie der Nitrobenzolvergiftung begründen werden.

Ich stellte die Transfusionsversuche an Kaninchen an und benutzte nicht-defibrinirtes (sog. „ganzes") Kaninchenblut, welches ich mittelst des von Penzoldt[1]) beschriebenen Apparates aus der Ca-

1) Ueber das Verhalten von Blutergüssen in serösen Höhlen. Arch. f. klin. Med. Bd. XVIII. S. 642.

rotis des „Spenders“ in die Vena jugularis des vergifteten Thieres überleitete.

Ob die Anwendung defibrinirten Blutes bessere Resultate liefert, wird die Erfahrung lehren. Mehr zu erwarten ist, dass eine directere Ueberleitung von Vortheil sein werde. Für wesentlich besser halte ich es nach meinen jetzigen Erfahrungen, *Hunde* zu diesen Versuchen zu nehmen, da diese Thiere resistenter als die Kaninchen sind (und dem Menschen näher stehen). Um das Fortschreiten der Vergiftung zu controliren und in der Hand zu behalten, empfehle ich die Zuführung des Giftes durch Inhalation von Nitrobenzol*dämpfen* zu veranstalten; denn bei innerlicher oder subcutaner Anwendung schreitet die Resorption in nicht zu controlirender Weise fort und trübt das Urtheil über den Werth eines therapeutischen Eingriffes.

Résumé.

Die häufig bei Nitrobenzolvergiftungen beobachtete Latenz ist bisher ungenügend erklärt. Allen Erklärungsversuchen hängt der Mangel an, dass sie diejenigen Fälle dann nicht erklären können, in welchen die Wirkung sehr schnell eintrat. Letztere erklären sich nach meinen Versuchen daraus, dass das Nitrobenzol, im Gegensatz zu den bisherigen Annahmen und Angaben, sehr schnell durch lebende thierische Membranen hindurchtritt und daher auch sehr schnell resorbirt werden *kann*.

Die Fälle mit längerer Incubation erklären sich daraus, dass in Folge der Unmischbarkeit des Nitrobenzols mit dem Magen-Darminhalt und den Körpersäften, die ingerirten Giftmengen längere Zeit gar nicht oder in nicht genügender Ausdehnung mit der resorbirenden Fläche in Berührung kommen und dann factisch nicht oder zu wenig oder zu langsam resorbirt *werden*. Verdünnung und künstliche Vergrösserung der Berührungsfläche verkleinert die Incubation bis zum Verschwinden. Gar keine Incubation, sondern eine fast so schnelle Wirkung wie bei der Blausäure sieht man, wenn man selbst nur wenige Tropfen direct in die Blutbahn von Säugethieren bringt. In längstens einer Minute ist das Kaninchen z. B. unter Krämpfen und Pupillen*verengerung* gestorben. Auf die Verzögerung der Resorption ist auch das Protrahirte des Vergiftungsverlaufes zurückzuführen. Eine cumulirende *Wirkung* hat das Gift nicht.

Auf Frösche wirkt Nitrobenzol nur lähmend; auf Warmblüter (gleichviel wie applicirt), je nachdem lähmend allein, oder krampferregend, oder beides. Hier hängt die Art der Wirkung von der

Schnelligkeit des Uebertrittes des Giftes aus dem Blute in das Centralnervensystem ab. Bei schnellem Uebertritt sind nur Krämpfe, bei sehr protrahirtem Uebertritt nur Lähmung die Folge. An (selbst entbluteten und entnervten) Muskeln bewirkt Einspritzung von Nitrobenzol in die Arterie eine in wenigen Secunden eintretende Todtenstarre mit Verkürzung; ebenso am Herzen, nach vorgängigem diastolischen Stillstande. — Das Blut der Säugethiere und Frösche wird dunkel-chocoladenbraun. Dyspnoe ist constant, besonders bei schnellerer Wirkung. Das Blut, welches im Nitrobenzol-vergifteten Thiere kreist, verliert die Fähigkeit O aufzunehmen. Der Volumprocentgehalt sinkt bei Hunden bis unter 1 pCt. im arteriellen Blute (gegen 17 pCt. der Norm). In Folge der hierdurch bedingten Dyspnoe exhalirt das Thier mehr CO_2 (absolut und relativ) als in der Norm, während es weniger O aufnimmt. Daher findet man im Arterienblute auch die CO_2 vermindert (bis zu 9 pCt. gegen 30 pCt. in der Norm). — Die Blaufärbung der Nitrobenzol-vergifteten Menschen, für die sich am Thiere stets Analogie findet, erklärt sich aus dem angegebenen. Die Gefässinjection mit dunklem Blute lässt sich am Thiere direct constatiren. —

Kaninchen sterben bevor ihr Blut gänzlich aufhört arterialisirbar zu sein und das Kaninchenblut zeigt bis zum letzten Augenblicke keine Aenderung seines spektroskopischen Verhaltens. Beim Hunde entsteht zwischen den Linien C und D und zwar rechts neben der Stelle des Hämatinstreifens (in saurer Lösung) ein Absorptionsstreif, der auch vom Blute der Leichen noch (aber weiter links) geliefert wird, deren Blut aber nicht mehr arterialisirbar ist und trotz Schüttelns mit Luft die Oxyhämoglobinstreifen nicht mehr liefert. — Normales Arterienblut, welches ausserhalb des Organismus mit Nitrobenzol geschüttelt wird, zeigt ganz andere Veränderungen als das Blut vergifteter Thiere. —

Eine Umwandlung des Giftes in Anilin findet im Organismus nicht statt. Letheby ist hierin dadurch getäuscht worden, dass er zum Nachweise des Anilins eine Methode wählte, bei welcher Anilin gebildet wird. — Eine Umwandlung des Nitrobenzols in Blausäure kommt im Organismus ebenfalls nicht zu Stande.

Den Reichsbehörden ist zu empfehlen, den Verkauf von Nitrobenzol (Mirbanessenz u. s. w.) unter Controle zu stellen; dieses tückische Gift hat die gefährlichen Eigenschaften, billig zu sein und gerade in der Form ziemlich gut zu schmecken, in der es am gefährlichsten ist, nämlich verdünnt und fein vertheilt. Die Benutzung des Nitrobenzols zur Liqueur- und Marcipanfabrication, überhaupt in

Nahrungs- und Genussmitteln muss verhindert werden. — Bei der Therapie vorkommender Vergiftungen ist stets selbst nach einem Tage und später noch, von vornherein mit gründlicher Entleerung von Magen und Darm zu beginnen. Oleosa (Milch, Ricinusöl) und Alkoholica, welche beide das Gift lösen, dürfen nicht gereicht werden. Künstliche Athmung im Stadium der Blaufärbung ist vortheilhaft. Die Transfusion nach vorgängigem Aderlasse wird vermuthlich ein sehr gutes Mittel sein, muss aber in Thierversuchen vorher noch studirt werden.

XIII.

Beiträge zur Kenntniss der Pulscurve.

Von

Prof. Dr. Philipp Knoll
in Prag.

ERSTE MITTHEILUNG.

(Hierzu Tafel IV–VI.)

Im Laufe der letzten beiden Semester, wo ich mit der Leitung der propädeutischen Abtheilung im allgemeinen Krankenhause hier betraut war, stiess ich bei anhaltender Beschäftigung mit Sphygmographie auf mancherlei Fragen, die mich veranlassten, nach einer Methode zu suchen, um gleichzeitig mit der Respiration und dem Blutdrucke die Pulscurve grösserer Versuchsthiere auf dem Kymographion verzeichnen zu können.

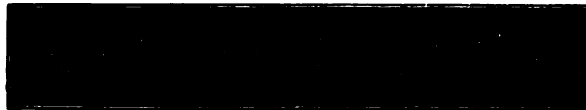
Es handelte sich mir dabei zunächst darum, im Verlaufe länger dauernder Versuche die Veränderungen studiren zu können, welche die Pulscurve erleidet, wenn künstlich die verschiedenartigsten Modificationen der Athmung und des Blutkreislaufes herbeigeführt werden.

Vorrichtungen um fortlaufend lange Pulscurvenreihen auf rotirenden Trommeln verzeichnen zu können, sind in den letzten Jahren von mehreren Seiten angegeben worden. Nach mannigfacher Ueberlegung und mehrfachen Versuchen, wobei sich die meisten der angegebenen Apparate als zu wenig empfindlich erwiesen, um dieselben bei kleineren oder selbst mittelgrossen Hunden erfolgreich verwenden zu können, verblieb ich vorläufig bei dem Gebrauch des einen Theil des Polygraphen von Maurice und Mathieu bildenden Sphygmographen. Ich benützte dabei die kleine von Grunmach[1]).

1) Ueber den Polygraphen. Berl. klin. Wochenschr. Jahrg. 1876. No. 33.

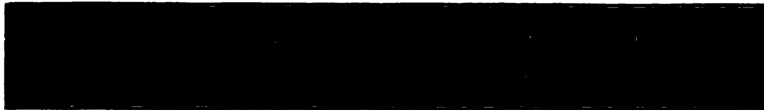
angegebene Verbesserung an der Stellschraube, verwandte aber zum Zeichnen des Pulses einen gewöhnlichen „tambour enregistreur“ von Marey. Durch eigens darauf gerichtete Versuche überzeugte ich mich davon, dass der kleine, im Principe übrigens mit dem „Sphygmographe à transmission“ von Marey übereinstimmende Apparat die Pulscurve richtig verzeichnet, und selbst ganz kleine Elevationen auf derselben noch widergibt, wenn man nur eine recht dünne Membran für den „tambour enregistreur“ und zur Verbindung desselben mit dem Sphygmographen einen engen nicht allzu langen Schlauch wählt. Zum Beleg hierfür verweise ich auf die beifolgenden beiden Curven, deren eine (Fig. 1) von einem schwach mit Morphium ver-

Fig. 1.



gifteten Hunde mittelst eines Marey'schen Sphygmographen mit der Modification von Mach gewonnen wurde, während die zweite (Fig. 2) von einem anderen Hunde unter gleichen Versuchsbedingungen mittelst des Sphygmographen von Maurice und Mathieu abgenommen wurde.

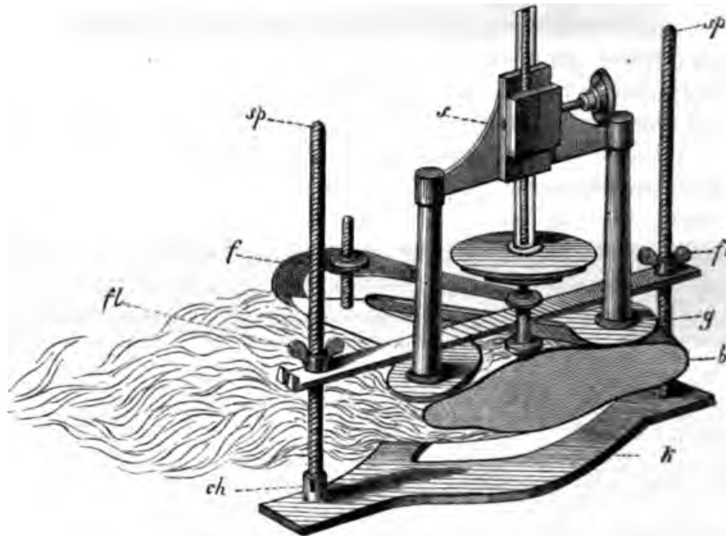
Fig. 2



Als Versuchsthiere benützte ich bisher ausschliesslich Hunde, und zwar, da Hunde überhaupt und besonders grosse Hunde zu experimentellen Zwecken hierorts schwer zu haben sind, meistentheils mittelgrosse oder kleine Hunde. Zur Abnahme der Pulscurve wählte ich die linke Arteria cruralis und zwar die Stelle an der Mitte des Oberschenkels. Obwohl die Cruralis sich dort schon durch Abgabe bedeutender Aeste geschwächt hat, eignet sich diese Stelle doch darum besser zur Sphygmographie als ein der Schenkelbeuge näher gelegener Punkt, weil die Arterie hier näher an den Oberschenkelknochen herangetreten ist und leicht zwischen Pelotte und Knochen eingeklemmt werden kann. Die dicken Weichtheile auf denen die Arterie höher oben aufliegt bilden eine zu nachgiebige Unterlage für die Application des Sphygmographen. Die Lage des Versuchsthieres war natürlich die Rückenlage; das Bein an dem der Sphygmograph applicirt wurde, musste dabei derart angespannt werden, dass die Innenseite des Oberschenkels möglichst horizontal zu liegen

kam. Nachdem die Haut über der betreffenden Partie des Beines, die übrigens ohnedies bei Hunden gewöhnlich wenig behaart ist, geschoren und die günstigste Stelle für die Pulsverzeichnung aufgefunden worden war, wurde der Sphygmograph mittelst einer grossen Doppelschraubenklemme an dem Beine befestigt. Fig. A macht die Art der Befestigung des Sphygmographen *s* durch die Klemme *k* anschaulich. Die Schraubenspindel *sp* ist bei *ch* in einem Charniergelenk beweglich; es kann daher die ganze Klemme von der Seite her unter das Bein, das bei *b* auf dem Durchschnitt erscheint und zwischen die Grundplatte *g* des Sphygmographen und dessen Feder *f* eingeführt werden. Durch die Flügelschrauben *fl* kann dann die Grundplatte des Sphygmographen beliebig an das Bein angedrückt werden. Begreiflicherweise darf diese Schraubenklemme weder

Fig. A.



so locker angelegt sein, dass schon bei kleinen Bewegungen des Versuchsthieres der Sphygmograph eine Verschiebung erleiden kann, noch darf andererseits durch dieselbe das Bein stark comprimirt und etwa der Blutumlauf in demselben gestört sein. Es ereignete sich übrigens auch bei narkotisirten Thieren zuweilen, dass Eingriffe im Laufe des Versuches heftige Bewegungen des Versuchsthieres und Verschiebungen des Sphygmographen zur Folge hatten. Es ist daher räthlich, zeitweilig eine kleine Pause in dem Versuche eintreten zu lassen, und sich durch probeweises Verrücken des Sphygmographen davon zu überzeugen, ob derselbe noch an der besten

Stelle für die Abnahme von Pulscurven liegt. Auch darf die Schraubenklemme niemals so anliegen, dass die Bewegung der gebogenen Feder des Sphygmographen hierdurch irgendwie beeinträchtigt wird.

Wohl beachten muss man ferner, dass bei erheblicheren Senkungen des Druckes in der Art. cruralis der von der Pelotte abgehende Stift, dessen Bewegungen den Luftraum in der Trommel verändern und hierdurch die Pulszeichnung bedingen, sich leicht von der Trommel etwas abhebt, wonach die Pulszeichnung entweder ganz ausfällt oder unvollständig wird. Man thut darum gut, bei Beginn des Versuches die Trommel des Sphygmographen dem Stifte gegenüber so einzustellen, dass ein mässiges Zurücksinken dieses, ihn noch nicht ausser Contact mit der Trommel bringt, ausserdem aber während des Versuches sich öfter davon zu überzeugen, dass der Contact zwischen Stift und Trommel nicht aufgehoben ist.

Das Papier auf dem der Puls verzeichnet wird darf nicht allzu stark berusst und die Reibung des Schreibhebels darf nur unbedeutend sein, wenn auch ganz feine Elevationen auf der Pulscurve zum Vorschein kommen sollen. Andererseits darf aber die Reibung des Schreibhebels auch wieder nicht gar zu minim sein, da sonst leicht feine Eigenschwingungen des langen dünnen Hebels auf der Pulscurve verzeichnet erscheinen.

Um störende Bewegungen der Versuchsthiere ganz oder grösstentheils auszuschliessen, wurden dieselben im Laufe des Versuches entweder nur schwach narkotisirt, oder in leichter Narkose mit Curare vergiftet. Die Narkose wurde manchmal durch subcutane Injection von (0,04) Morphium allein bewerkstelligt. In vielen Fällen trat aber danach ein so heftiges stossweises Athmen ein, dass Chloroforminhalationen ausgeschlossen und so lange fortgesetzt werden mussten, bis die Athembewegungen wenigstens so weit ermässigt waren, dass saubere Pulscurven gewonnen werden konnten. Im Zustande einer solchen seit Cl. Bernard's Empfehlung schon vielfach erprobten Doppelnarkose, habe ich dann übrigens manchmal Versuche von mehrstündiger Dauer ohne Störung durch das Versuchsthier durchgeführt.

Begreiflicherweise kann also bei meinen Versuchen, die fast ausschliesslich an vergifteten Thieren mit anomalen Kreislaufsverhältnissen durchgeführt wurden, nicht von Beziehungen zur Normalpulscurve die Rede sein. Es kann sich nur um die relativen Veränderungen der Pulscurve handeln, die nach Eingriffen aufgetreten sind, welche Athmung und Blutkreislauf oder den Blutkreislauf allein in einer bestimmten, graphisch wiedergegebenen Weise modificirt

haben. Doch glaube ich nicht, dass eine **wesentliche** Differenz zwischen den Pulscurven meiner narkotisirten Thiere und der Normalpulscurve des Hundes besteht, nachdem ich eine solche auch in den Fällen nicht finden konnte, wo es mir gelang, längere Curvenstrecken von ruhigeren Versuchsthieren zu gewinnen ehe dieselben narkotisirt wurden, wo also nur die durch Lage und Fesselung bedingte Veränderung der Circulation in's Spiel kam.[1]) Zum Beleg hierfür verweise ich auf Fig. 3, die unter den eben erwähnten Ver-

Fig. 3.



hältnissen entstanden ist. Ein Vergleich mit Fig. 1 und 2 wird die Richtigkeit der vorhergehenden Bemerkung ergeben.

Ferner geht aus einem weiteren Vergleich der in Fig. 1, 2, 3 wiedergegebenen Pulscurven von der Art. femoralis des Hundes mit den bekannten Pulsbildern der Arteria radialis des Menschen eine Uebereinstimmung der betreffenden Pulscurven in allen wesentlichen Stücken hervor, was übrigens auch schon bis zu einem gewissen Grade aus den von Landois mitgetheilten Bildern zu erkennen war.[2]) Hier wie dort finden wir Steilheit des aufsteigenden Schenkels, spitzige Curvengipfel und auf dem absteigenden Schenkel Landois' „Rückstosselevation“ und Landois' „erste Elasticitätselevation,“ zuweilen auch eine Andeutung einer späteren „Elasticitätselevation“. Begreiflicherweise muss diese Uebereinstimmung uns für Rückschlüsse von unseren Versuchsergebnissen aus auf das Verhalten beim Menschen sehr willkommen sein.

Bei Hunden die ich durch Chloroforminhalationen nicht ganz unbeweglich machen konnte und darum nachträglich noch mit Curare vergiftete, trat unter diesen Umständen nach der Curareinjection immer eine starke Herabsetzung des Vagustonus ein, selbst dann, wenn die injicirte Dosis Curare so klein war, dass die Athembewegungen nicht ganz erloschen. Die hierdurch bedingte Verkleinerung der Pulscurven war begreiflicherweise für die Beobachtung im weiteren Verlaufe des Versuches sehr störend.

Um nun zunächst aber den Bericht über die Einrichtung meiner Versuche zu beenden, erübrigt mir noch, darauf hinzuweisen, dass

1) O. J. B. Wolff fand bei chloroformirten Menschen mit sehr gesteigerter Pulsfrequenz, dass die secundären Wellen bedeutend abgeschwächt und verspätet waren. (Charakteristik des Arterienpulses. S. 47.) Es handelte sich dabei also wohl immer um tiefe Narkosen mit starker Abschwächung des Herzschlages.

2) Die Lehre vom Arterienpuls. Berlin 1872. S. 258, 270, 281.

der Blutdruck durch ein Quecksilbermanometer in der bekannten Weise aus der rechten Art. cruralis, die Respiration aber durch einen „tambour enregistreur" verzeichnet wurde. In den Fällen wo das Thier spontan athmete, war letzterer mit einem elastischen Sacke verbunden, der auf dem Epigastrium befestigt war — bei welcher Anordnung also die Elevation des Schreibhebels die Inspiration verzeichnete —, bei künstlicher Respiration aber war der tambour mit einem Seitenrohre der Trachealcanüle, durch welche die Einblasungen erfolgten, in Verbindung gebracht.

Wichtig ist es, dass die Stifte, welche den Blutdruck, die Respiration, Puls, die Zeit im Allgemeinen und die Zeit eines Eingriffes während des Versuches insbesondere registriren, stets genau in einer Senkrechten übereinander stehen, oder dass wenigstens durch wiederholte Registrirung von Gleichzeitigkeits-Marken während des Versuches die genaue Uebereinanderstellung der Curven und Zeitmarken bei der Auswerthung der Versuche ermöglicht werde.

Ferner muss ich noch hervorheben, dass die nachfolgenden Untersuchungen und Beobachtungen durchaus nicht lediglich auf Thierversuchen beruhen. Beobachtungen am Krankenbette gaben mir die Anregung zu den Thierversuchen und die Resultate beider sind es, worüber die folgenden Blätter berichten werden.

Es erscheint darum wohl auch nothwendig, dass ich über die Pulscurven vom Menschen auf die ich mich später beziehen werde, einige kurze Bemerkungen vorhersende.

Das Instrument mit dem ich arbeitete ist nach den Angaben von Mach von dem Mechaniker Heinitz in Wien angefertigt und zwar mit Benützung jener Modification, bei der zwischen Schreibhebel und Feder ein senkrecht stehendes Stäbchen eingeschaltet ist, das mit den beiden ersteren durch Charniergelenke verbunden ist. Die Feder dieses Instrumentes ist weit schwächer, als ich sie bei den neueren von Breguet gearbeiteten Marey'schen Sphygmographen gefunden, was sich mir, besonders für die Verzeichnung abortiver Pulsschläge, als ein entschiedener Vortheil erwies. Der Schreibhebel ist um die Hälfte kürzer als bei dem Marey'schen Sphygmographen; in Folge dessen fallen allerdings die Curven niedriger aus, aber gleichzeitig vermindert sich auch der durch die Kreisbewegung des schreibenden Stiftes bedingte Fehler in der Zeichnung sehr wesentlich. Das Uhrwerk bei dem von mir benutzten Sphygmographen hat einen viel langsameren Gang als bei den neueren Marey'schen Instrumenten — die Curven erscheinen daher mehr zusammengedrängt.

Wenn ich vom Menschen Pulscurven bei einer bestimmten Modification des Athmens erhalten wollte, so bediente ich mich folgenden Verfahrens. Wenn es sich um langsame Athmung handelte, bezeichnete ich mir vorher auf dem berussten Papier die Punkte für den Beginn der Inspiration und der Exspiration. Der Kranke wurde eingeübt, auf Commando in bestimmter Weise einzuathmen und auszuathmen, und dann, während der Sphygmograph in Gang gebracht war, durch Commando zur Inspiration und Exspiration veranlasst wenn der schreibende Stift die bezeichneten Punkte eben erreicht hatte. Handelte es sich um rasches Athmen, so musste der Kranke nach einem durch die Zahl der Pulsschläge bestimmbaren Rhythmus athmen. Zu diesem Zwecke liess ich zuerst drei Pulsschläge durch den Sphygmographen aufzeichnen und gab nach dem dritten Pulsschlag das Zeichen zur Inspiration, und dann je nach Bedürfniss nach einem, zwei oder drei Pulsschlägen das Zeichen zur Exspiration u. s. w.

Ich verhehle mir nicht, dass diese Methode der Beobachtung wesentliche Nachtheile gegen die von Klemensiewicz[1]) geübte gleichzeitige Verzeichnung der Pulscurven und Athembewegungen hat. Wir erfahren auf diese Weise nichts über die Höhe der Athemwelle, über die Steilheit der Ascensions- und Descensionslinie derselben und über die Dauer der Athmungspausen. Allein in der ersten Zeit als ich solche Beobachtungen anstellte, stand mir kein Sphygmograph mit Transmission zu Gebote und später zog ich es vor, die nothwendigen Ergänzungsversuche am Thiere durchzuführen, und beim Menschen vorläufig nicht allein die allgemein benützte Arterie sondern auch das allgemein gebrauchte Instrument beizubehalten, wodurch die Verwerthung meiner Mittheilungen bei gelegentlich angestellten sphygmographischen Beobachtungen sich etwas unmittelbarer gestalten wird. Zu bemerken habe ich endlich noch, dass die Curven auf allen meinen Abbildungen von links nach rechts laufen.

I. Einfluss des Blutdruckes auf die Pulscurvenreihe.

Seitdem man die Sphygmographie betrieben hat, wurde oftmals auf die zeitweilig an der Pulscurvenreihe zu beobachtenden Hebungen und Senkungen hingewiesen, welche allgemein als Zeichen gleichartiger Veränderungen des arteriellen Mitteldruckes aufgefasst

1) Ueber den Einfluss der Athembewegungen auf die Form der Pulscurven beim Menschen. Sitzungsber. d. kais. Akademie der Wissenschaften. Bd. 74. III. Abth. December-Heft.

wurden. Es ist nun wohl selbstverständlich, dass eine stärkere Spannung in der Arterie, auf welcher der Sphygmograph aufliegt, zu einer Erhebung, ein Nachlass der Spannung in jenem Gefässe zu einer Senkung der Pulscurvenreihe führen müsse. Da aber mit der veränderten Spannung in der Arterie, gewöhnlich wenigstens, eine Veränderung in der Blutfülle der Extremität auf welcher der Sphygmograph aufliegt eintreten wird, welche durchaus nicht immer im gleichen Sinne auf Hebung und Senkung der Curvenreihe einwirken muss, und weil ferner örtlicher Druck und allgemeiner Druck in den Arterien durchaus nicht immer correspondirende Schwankungen erfahren, so ist immerhin Vorsicht bei Rückschlüssen aus jenen Veränderungen an der Pulscurve auf gleichartige Veränderungen im allgemeinen arteriellen Blutdruck zu empfehlen.

Wie nothwendig Vorsicht in dieser Richtung ist, erhellt schon daraus, dass die Beobachtungen an der Pulscurve des Menschen bei der Respiration, insbesondere auch bei der Einathmung verdichteter Luft, zu Behauptungen bezüglich der hierdurch bedingten Blutdruckschwankungen geführt haben, die theils unter einander, theils mit den durch das physiologische Experiment gelieferten Thatsachen im Widerspruch stehen. Man ist daher zu der Annahme genöthigt, dass wenigstens bei einzelnen von jenen Beobachtungen irgend welche andere Momente interferirten, die Einfluss auf die Stellung der Pulscurven in der Reihe hatten und hierdurch die Ausprägung der Blutdruckschwankungen an der Pulscurvenreihe verhinderten.

Um mir nun eine Vorstellung davon zu verschaffen, welche Interferenzen da allenfalls ins Spiel kommen konnten, und in welchem Maasse sich raschere oder allmählich erfolgende Veränderungen des Blutdruckes bei der Sphygmographie ausprägen, ging ich bei meinen Versuchen vor Allem daran, die Veränderungen an der Pulscurvenreihe bei gleichzeitig verzeichneten Variationen des arteriellen Mitteldruckes zu studiren. Und da sah ich denn gleich bei dem ersten Versuche, an einem durch Curare gelähmten künstlich ventilirten Hunde, dass selbst die mässigen Druckschwankungen, welche die ziemlich schnelle und nicht forcirte künstliche Ventilation bei jenem Versuchsthiere bedingte, sich deutlich durch correspondirende Wellen an der Pulscurvenreihe ausprägten (Tafel IV. Fig. 1).

Auch fehlte es im Verlaufe meiner späteren Versuche nicht an zahlreichen und zum Theil weit eclatanteren Beispielen für diese Uebereinstimmung zwischen Pulscurvenreihe und Blutdruckcurve, und ich verweise zum Beleg hierfür auf Taf. IV. Fig. 2.[1])

1) Bei den verzeichneten raschen und bedeutenden Druckschwankungen be-

Bei allmählich sich vollziehenden Steigerungen oder Senkungen des Mitteldruckes in den Arterien sind allerdings die Hebungen oder Senkungen an der Pulscurvenreihe weit weniger in die Augen springend, als bei den raschen Druckschwankungen von denen eben die Rede war, doch kann man auch in solchen Fällen durch Ausmessen in der Regel nachweisen, dass Veränderungen des arteriellen Mitteldruckes um 20—30 Mm. Quecksilber sich schon deutlich im Höhenstande der Pulscurvenreihe ausprägen. Scheinbare Ausnahmen kommen allerdings dann zum Vorschein, wenn mit einem leichten Sinken des arteriellen Mitteldruckes eine wesentliche Beschleunigung und Verkleinerung des vorher langsamen Pulses einhergeht, da hierbei, wie ich später noch darlegen werde, das untere Stück der einzelnen Pulscurven wegfällt und die Gesammtreihe der Pulscurven hierdurch auf ein höheres Niveau gerückt wird. Dadurch kann also eine vollständige Compensation, unter Umständen sogar eine Uebercompensation des durch die Blutdrucksenkung an und für sich bedingten Sinkens der Pulscurvenreihe herbeigeführt werden.

Man darf ferner auch selbst bei unveränderter Zahl und Grösse der Pulse nicht erwarten, dass die Hebungen und Senkungen der Pulscurvenreihe immer genau im Verhältnisse zur Grösse der Blutdruckschwankungen stehen. Abgesehen von zufälligen Verschiebungen des Sphygmographen, welche sich nicht immer ganz ausschliessen lassen, kommt dabei der Umstand in Betracht, dass bei beträchtlicheren Steigerungen oder Erniedrigungen des Blutdruckes eine Zunahme oder Abnahme der Spannung der Feder des Sphygmographen und wohl auch eine Anspannung und Erschlaffung der äusseren Bedeckungen über der betreffenden Arterie eintritt, was beides an und für sich von Einfluss auf die Stellung der Pelotte und consecutiv des Schreibhebels sein muss.

Auch mache ich darauf aufmerksam, dass bei dem gewöhnlichen Marey'schen Instrumente die Druckschwankungen sich an der Pulscurvenreihe besser ausprägen müssen, als bei dem Sphygmographe à transmission, wo noch die wachsende Spannung der Membran des tambour enregistreur in Betracht kommt. Doch können unter allen Verhältnissen die erörterten Nebenumstände zu grossen Einfluss auf die Stellung der Pulscurven in der Reihe nehmen, als dass nicht Vorsicht bei Rückschlüssen von der Pulscurve auf die Schwankungen des

dingt es die Trägheit der schwingenden Quecksilbersäule, dass die kleinen abortiven Inspirationen (*a*) an der Druckcurve nicht ausgeprägt erscheinen, während sie an der Pulscurve den grossen Schwankungen aufgesetzte kleine Elevationen erzeugen.

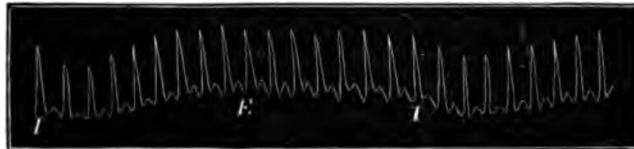
teriellen Mitteldruckes zu empfehlen wäre. Nur wo diese Rückhlüsse durch Thatsachen unterstützt werden, welche das physiologihe Experiment geliefert hat, halte ich dieselben überhaupt für ıtthaft.

Einfluss des Blutdruckes auf die einzelne Pulscurve.

O. J. B. Wolff[1]) zieht aus seinen Beobachtungen der Pulscurve ährend der Inspiration, während kräftiger Exspirationsstösse und ;i Pulsus irregularis den Schluss, dass bei Erniedrigung des Blutuckes der Puls dicrot, also die „Rückstosselevation" verstärkt ıd die „erste Elasticitätselevation" abgeschwächt wird, bei Steierung des Blutdruckes hingegen der Puls verstärkt tricrot, also e „erste Elasticitätselevation" verstärkt und die „Rückstosseleva-ın" abgeschwächt wird. Landois[2]) kommt auf Grund von Beobhtungen an Menschen und an Thieren und auf Grund von Experienten an elastischen Schläuchen zu derselben Ansicht wie Wolff ıd fügt ausserdem noch hinzu, dass bei Steigerung des Blutdruckes den Arterien die Pulswelle niedriger ausfalle und die „erste Elaicitätselevation" höher gegen den Curvengipfel heraufgerückt erheine, sowie dass bei gänzlicher Erschlaffung der kleinen Arterien Folge vasomotorischer Paralyse an der Ascensionslinie ebenfalls ne Elevation, also die Erscheinung der „Anakrotie" auftrete. Dicte Bestimmungen des Blutdruckes in den Arterien waren übrigens ;i allen angeführten Beobachtungen nicht gemacht, sondern die Blutuckschwankungen nur aus den Hebungen und Senkungen der Pulsırvenreihe erschlossen worden.

Ich habe nun an den Athemwellen der Pulscurve und bei Pulıs irregularis oft die Beobachtungen von O. J. B. Wolff bestätigen önnen, nicht selten aber habe ich die angegebenen Veränderungen ı der Pulscurve nicht, oder sogar entgegengesetzte Veränderungen ıter den angegebenen Bedingungen gefunden, und verweise zum eleg für letzteres auf die beifolgenden Figuren 4—6.

Fig. 4.



1) Charakteristik des Arterienpulses. Leipzig 1865.

2) a. a. O. S. 158, 193—200 u. 258—262.

Da ich danach annehmen musste, dass entweder bei den Beobachtungen von O. J. B. Wolff und Landois andere Bedingungen als der Blutdruck ins Spiel kamen — Wolff selbst weist auf die verstärkte und beschleunigte Herzaction hin — oder dass bei meinen Ausnahmsfällen andere Factoren interferirten, so legte ich mir als zweite Frage für die experimentelle Prüfung die Frage nach dem Einfluss des arteriellen Mitteldruckes auf die Beschaffenheit der einzelnen Pulscurve vor.

Fig. 5.

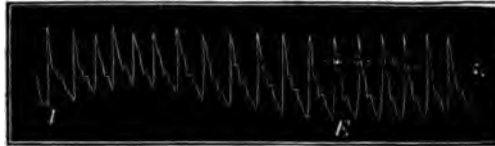


Fig. 6.



Die Variationen des arteriellen Mitteldruckes erzeugte ich theils durch Hervorrufen von Dyspnoe, theils durch Lähmung der Nervi vagi, theils durch Injection von Amylnitrit in eine Vene des Versuchsthieres. Ich habe auf diese Weise bald rasch, bald mehr allmählich sich ausbildende Drucksteigerungen von 20—44 und Senkungen von 20—100 Mm. Quecksilber erhalten. In der Regel änderte sich bei den genannten Eingriffen ausser dem Druck in den Arterien auch die Frequenz des Herzschlages und die Grösse der Pulswellen. Da beträchtliche Veränderungen in den beiden letztgenannten Eigenschaften des Pulses an und für sich die Form der Pulscurve beeinflussen können, so musste bei einer Vergleichung der Pulscurven bei verschiedenem arteriellen Mitteldruck das Hauptgewicht auf jene Fälle gelegt werden, wo Frequenz und Grösse der Pulswellen entweder keine wesentliche Veränderung erlitten, oder wo diese Veränderungen allmählich auftraten und bei der entgegengesetzten Variation des Blutdruckes noch langsamer wieder verschwanden, so dass dann häufig zeitweise bei sehr differirendem Drucke Frequenz und Grösse der Pulswellen annähernd miteinander übereinstimmten.

Bei Beobachtung dieser Vorsichtsmaassregel führte mich dann eine Vergleichung der Pulscurven bei verschiedenem Mitteldruck in den Arterien zu Resultaten, die mit jenen von Wolff und Landois im Allgemeinen übereinstimmen, d. h. es ergab sich, dass bei höherem Druck die „erste Elasticitätselevation" etwas stärker ausgeprägt, bei niederem Drucke hingegen etwas abgeschwächt erscheint, während in letzterem Falle die „Rückstosselevation" mehr ausgebildet ist.

Dass die „erste Elasticitätselevation" bei höherem arteriellen Mitteldrucke höher gegen den Curvengipfel heraufgerückt erscheint,

habe ich in Fällen mit gleicher Frequenz und Grösse der Pulswellen nicht gefunden. Hingegen erscheint der „Gipfelwinkel“ der Pulscurve bei niederem Drucke weniger spitz als bei hohem Drucke in den Arterien, und die „Rückstosselevation“ auf der Descensionslinie tiefer nach abwärts gerückt. Bei sehr niederem Mitteldrucke in den Arterien erscheint ausserdem die Ascensionslinie der Pulscurve weniger steil und enthält manchmal Andeutungen einer Elevation; der Curvengipfel ist dann noch mehr abgerundet und die Rückstosselevation sehr abgeflacht.

Zum Beleg verweise ich auf Taf. IV. Fig. 3—9. Fig. 3, 4, 5, Fig. 6, 7, und Fig. 8, 9 stammen je von einem Hunde. Bei Fig. 8 betrug der Druck am Ende der Curvenstrecke 114 Mm.; bei Fig. 9 150 Mm.; bei Fig. 6 war der Druck im Verlaufe der ganzen Curvenstrecke 172 Mm., bei 7, 138; bei Fig. 3 war der Druck am Ende der Curvenstrecke 120; bei Fig. 4 92 und bei Fig. 5 56 Mm. Quecksilber.

Ich halte die Ursachen der auf der Pulscurve auftretenden kleinen Elevationen noch nicht für unumstösslich festgestellt, und gestatte mir darum auch gar keine Erklärung des unzweifelhaft bestehenden Zusammenhanges zwischen den Veränderungen im arteriellen Blutdrucke und den Veränderungen der Pulscurve. Aus demselben Grunde stehe ich davon ab, eine Ansicht über die Bedingungen auszusprechen, welche, wie mich meine Beobachtungen am Menschen lehrten, so häufig diesen Einfluss des Blutdruckes auf die Pulscurve zu verwischen vermögen, muss aber bei dieser Gelegenheit darauf aufmerksam machen, wie unzulässig es danach erscheint, lediglich aus geringfügigen Veränderungen der „ersten Elasticitätselevation“ oder der „Rückstosselevation“ auf Steigen oder Sinken des arteriellen Blutdruckes schliessen zu wollen.

III. Einfluss der Frequenz des Herzschlages auf die Pulscurve.

Höhe der Pulswelle und Frequenz des Herzschlages sind eng miteinander verknüpft, wir finden bei ein und demselben Versuchsthiere die Pulswellen ceteris paribus um so höher, je seltener der Herzschlag ist und umgekehrt. Höher- und Kleinerwerden der Pulswelle erfolgt aber, bei Aenderung der Frequenz allein, fast ausschliesslich auf Kosten des unterhalb der „Rückstosselevation“ liegenden Theiles der Pulscurve. Die Entfernung des Gipfels der Pulswelle von der „Rückstosselevation“ ändert sich bei Beschleunigung und Verlangsamung des Pulses entweder gar nicht oder nur ganz

unbedeutend, während die Entfernung der „Rückstosselevation" vom Fusspunkte der Curve unter diesen Verhältnissen bedeutende Variationen erfährt.

Bei Beschleunigung des Pulses kann die „Rückstosselevation" auf den Fusspunkt der Curve fallen oder selbst schon in den aufsteigenden Schenkel derselben und zwar sowohl bei gleichzeitigem Ansteigen als auch bei Absinken des arteriellen Mitteldruckes, nur wird in letzterem Falle die Erscheinung auffallender wegen der gleichzeitigen Verstärkung der „Rückstosselevation". Die „erste Elasticitätselevation" rückt bei Beschleunigung des Pulses höher gegen den Curvengipfel herauf, und in solchen Fällen wo bei langsamen Pulsen die „erste Elasticitätselevation" und die „Rückstosselevation" so rasch aufeinander folgen, dass bei dem gewöhnlichen Gange der Trommel beide auf der Curve miteinander zu verschmelzen scheinen, treten sie bei Beschleunigung der Pulse auf dem absteigenden Schenkel der Curve deutlich gesondert hervor. Recht eclatant sind die geschilderten Erscheinungen bei Hunden zuweilen an den Athemperioden der Pulscurve zu beobachten, wenn innerhalb derselben ein sehr ausgeprägter Wechsel im Rhythmus des Pulses auftritt, doch bedingen die gleichzeitig stattfindenden Schwankungen des Blutdruckes unter diesen Verhältnissen auch manchmal abweichende Pulsbilder.

Begreiflich wird es ferner erscheinen, dass oft bei sehr grosser Frequenz und Kleinheit des Pulses, also beispielsweise bei Lähmung der Vagi, die kleine „erste Elasticitätselevation" trotz hohen Blutdruckes an der Pulscurve gar nicht mehr zur Ausprägung gelangt, die „Rückstosselevation" aber höchstens nur noch angedeutet erscheint.

Erzeugt man durch elektrische Reizung des Halsvagus künstlich sehr verlangsamte Pulse, so fallen die einzelnen Pulscurven begreiflicherweise relativ sehr gross aus und der Fusspunkt der Curven sinkt unter das Niveau der vorhergehenden Curvenreihe — was übrigens auch von Landois[1]) beschrieben und sogar schon durch sphygmographische Untersuchungen am Menschen, und zwar zuerst von Czermak festgestellt wurde.

Die Grösse der Senkung der Pulscurve und die Form der Pulscurve bei Vagusreizung hängt in erster Reihe von der Höhe des arteriellen Mitteldruckes bei Beginn der Vagusreizung ab. Ist der Druck zu jener Zeit ein hoher so fällt das Curvenniveau sehr beträchtlich, der aufsteigende Schenkel der Vagus-Pulscurve wird sehr steil, der Gipfelwinkel sehr spitz und die Entfernung zwischen Curvengipfel und „Rückstosselevation" ist häufig gegen früher etwas vergrössert.

1) a. a. O. S. 281.

Ist der Druck bei Beginn der Vagusreizung sehr niedrig, so fällt das Curvenniveau unbedeutend und die Vaguspulse erscheinen selbst nach beträchtlicheren Pausen nicht so gross wie in dem vorher angeführten Falle, die Ascensionslinie ist minder steil und zeigt manchmal Andeutungen von „anakroten" Erhebungen, der Curvengipfel ist abgerundet, der Gipfelwinkel weniger spitz und die „Rückstosselevation" sehr abgeflacht. Es tritt mithin der Einfluss der arteriellen Spannung auf die Form der Pulscurve bei den grossen langsamen Vaguspulsen recht eclatant hervor.

Den Beleg für meine Auseinandersetzungen über die Veränderungen der Pulscurve bei Beschleunigung und Verlangsamung des Herzschlages liefern Fig. 3, 8, 10, 11, 12, 13 auf Taf. IV. Bei Fig. 3, 8 sank der Druck im Verlaufe der Curvenstrecke erheblich ab, bei 11 war er während jener Zeit gleich geblieben. Die Acceleration und Drucksteigerung bei Fig. 10 war durch gleichzeitige Durchschneidung beider Vagi am Halse herbeigeführt. Vor Beginn der Vagusreizung auf Fig. 12 war der Druck 168 Mm. Quecksilber bei Fig. 13 vor der Reizung 72 Mm. Fig. 14 auf Taf. IV gibt die Veränderungen der Pulscurve bei einer mit starker Beschleunigung verknüpften Athemschwankung wieder.

Bei Menschen habe ich an den Athemperioden der Pulscurve zuweilen Andeutungen des eben nach den Ergebnissen von Thierversuchen geschilderten Einflusses der Pulsfrequenz auf die Pulsform gefunden, doch war dabei einerseits der Wechsel im Pulsrhythmus so gering und andererseits kam es dabei immer zu so starken Interferenzen mit dem Einfluss gleichzeitiger Blutdruckschwankungen, dass jene Erscheinungen niemals rein zum Ausdruck gelangten.

Die Bedeutung des Verhaltens der Pulscurve bei Beschleunigung des Herzschlages für die Erklärung der Entstehungsweise der „dicroten" und „überdicroten" Pulsform bei Fieber ergibt sich von selbst. Wir haben in dieser Pulsform bei Fieber wahrscheinlich nichts anderes zu erblicken, als den Ausdruck beschleunigter Herzaction bei geringem arteriellen Mitteldrucke. Den experimentellen Beweis für diese Ansicht hoffe ich gelegentlich noch erbringen zu können.

IV. Einfluss der Athembewegungen auf die Pulscurvenreihe.

Dass die Athembewegungen des untersuchten Individuums sich an der Pulscurvenreihe durch wellenförmige Erhebung und Senkung derselben häufig deutlich ausprägen ist schon den ersten Pulszeichnern aufgefallen. Merkwürdigerweise aber erfuhren diese Athem-

schwankungen der Pulscurve von vornherein eine unzulängliche Deutung. Wir finden nämlich von den Werken von Marey, O. J. B. Wolff und Landois angefangen bis herab zu den jüngsten Publicationen von Riegel[1]) und Sommerbrodt[2]) immer wiederkehrend die Behauptung ausgesprochen, dass bei der Exspiration eine Steigerung des arteriellen Blutdruckes, beziehungsweise eine Erhebung der Pulscurvenreihe, bei der Inspiration aber eine Verminderung des Druckes und eine Senkung der Curven zu beobachten sei. Vereinzelte Beobachtungen, welche eine solche Deutung nicht zuliessen, wurden meistens nach dem Vorgange von Marey in der Weise erklärt, dass in diesem Falle das Niedersteigen des Zwerchfelles eine bedeutende Drucksteigerung im Abdomen bewirkt habe, welche zu Compression der Arterien im Abdomen und hierdurch zur Uebercompensation der inspiratorischen Druckermässigung führte.

Inzwischen haben die Untersuchungen von Einbrodt[3]) schon längst ergeben, dass die Lehre von der inspiratorischen Ermässigung und der exspiratorischen Steigerung des arteriellen Blutdruckes nur eine beschränkte Giltigkeit hat, und zwar vorzugsweise für jene Fälle, wo In- und Exspirium sehr kurz sind und stossweise erfolgen. Bei langsamer, tiefer Respiration finden wir bei Thierversuchen in der Regel ein kurzes Absinken und darauf folgendes längeres Ansteigen des Blutdruckes bei der Inspiration; bei der Exspiration dagegen ein kurzes Ansteigen des Blutdruckes mit darauf folgendem Absinken desselben.[4]) Behinderung des Ein- und Ausströmens der Luft bei der Respiration kann übrigens eine Modification dieser Erscheinungen an der Blutdruckcurve bedingen, und diese Verhältnisse erfahren noch eine weitere Complication durch den Einfluss der Respiration auf die Frequenz des Herzschlages, deren Vermehrung im Allgemeinen ein Steigen, und deren Verminderung im Allgemeinen ein Sinken des arteriellen Druckes nach sich ziehen wird. In der Regel fällt nun wohl auf die Inspiration eine Vermehrung, auf die Exspiration eine Verminderung der Zahl der Herzschläge, so dass also gewöhnlich die während der einzelnen Phasen einer längeren Respiration vorwaltenden Blutdruckschwankungen durch dieses

1) Berl. klin. Wochenschr. Jahrg. 1876. No. 26.

2) Ein neuer Sphygmograph. Breslau 1876. S. 11.

3) Sitzungsber. der kais. Akademie der Wissensch. II. Abtheilung. Bd. 40.

4) Dieses Verhalten gilt jedoch nur für die natürliche Respiration. Bei künstlicher Ventilation gestalten sich die Verhältnisse etwas anders, wie Kowalewsky gezeigt hat. (Ueber die Einwirkung der künstlichen Athmung. Archiv von Du Bois-Reymond. Jahrgang 1877. Heft 4—5.)

Moment eine stärkere Ausprägung erlangen werden. Allein bei verschiedenen Modificationen der Athmung kommen Abweichungen von diesem Verhalten vor [1]), so dass dann die mannigfaltigsten Interferenzen zwischen diesem Einfluss auf den arteriellen Blutdruck und dem mechanischen Einfluss der Respiration stattfinden können.

Es wird schon aus diesem kurzen Resumé der durch das physiologische Experiment ermittelten Thatsachen über die respiratorischen Blutdruckschwankungen ersichtlich, dass der Fall, wo während der ganzen Inspiration der arterielle Blutdruck sinkt und während der ganzen Exspiration steigt, nur ein Fall unter mehreren ist, und dass daher die früher erwähnten Erklärungen der Respirationsschwankungen der Pulscurve gerechte Zweifel bezüglich ihrer allgemeinen Giltigkeit erwecken müssen, um so mehr als beim Menschen doch vorzugsweise langsame Respiration zu finden ist.

Es hat denn auch vor Kurzem Klemensiewicz in der früher citirten Abhandlung: Ueber den Einfluss der Athembewegungen auf die Form der Pulscurven beim Menschen, ausführlich dargelegt, dass bei gleichzeitiger Verzeichnung von Athmung und Puls bei verschiedener Modification der Athmung, Athemschwankungen an der Pulscurve zu beobachten sind, welche, unter einander verschieden, mit den bei gleichen Respirationsbewegungen am Thiere beobachteten Blutdruckschwankungen übereinstimmen.

Es lässt sich gegen die Beobachtungen von Klemensiewicz nur der eine Einwand erheben, dass sie fast ausschliesslich an der Carotis des Menschen gemacht wurden. Klemensiewicz selbst glaubt in diesem Umstande, und darin, „dass an der Carotis die Einflüsse der Athmung auf den Blutdruck sich so deutlich ausprägen“ [2]), eine der Ursachen dafür finden zu müssen, dass er zu anderen Anschauungen über den Einfluss der Athembewegungen auf die Pulscurve gekommen ist, als andere Forscher, „die fast ausschliesslich die Arteria radialis des Menschen benützten.“

Es erhebt sich nun die Frage, ist man berechtigt aus den Erhebungen und Senkungen der Pulscurvenreihe, die man bei tiefer Respiration des Beobachtungsobjectes von der Arteria carotis des Menschen gewonnen hat, auf Hebungen und Senkungen des Druckes in der Carotis zu schliessen? Kommen bei der Sphygmographie an dieser Stelle beim Wechsel der Athmungsphasen, besonders bei tiefer Respiration, nicht so viele Momente in's Spiel, welche die Stellung

1) C. H. Kuhn, Over de Respiratie-Schommelingen der slagaderlijke Bloedsdrukking. Academisch Proefschrift. Amsterdam 1875.

2) a. a. O. S. 73.

der Pelotte des Sphygmographen, beziehungsweise den Luftraum der „Pulskammer“ an und für sich derart beinflussen können, dass man nicht mehr sagen kann, was als Wirkung dieser Momente, und was als Wirkung der veränderten Spannung in der Carotis betrachtet werden muss? Ich erinnere in Bezug auf diesen Punkt nur an die mit In- und Exspiration wechselnde Füllung der grossen Halsvenen, an die wechselnde Spannung in der Trachea, das Auf- und Niedersteigen von Larynx und Trachea, die wechselnde Anspannung der Halsmuskeln u. s. w.? Ich habe mich denn auch durch Versuche, in denen ich den Marey'schen Sphygmographen beim Menschen nahe der Carotis applicirte, aber so, dass die Bewegungen dieser der Pelotte keine Impulse ertheilten, davon überzeugt, dass forcirte Respirationsbewegungen allein unter diesen Verhältnissen starke Excursionen des Schreibhebels bedingen können.

Es kann daher bei dem Umstande, als Beobachtungen an anderen Arterien von Klemensiewicz nur ausnahmsweise gemacht wurden[1], lediglich dieses Moment seinen Angaben grösseres Gewicht verleihen, als den damit nicht übereinstimmenden Behauptungen früherer Forscher, dass dieselben mit den durch das physiologische Experiment gelieferten Thatsachen harmoniren, und es schien mir unter diesen Umständen angezeigt, die Beobachtungen von Klemensiewicz zu wiederholen, und zwar gerade an der Arteria radialis des Menschen, beziehungsweise an der Arteria cruralis des Hundes, an welchen beiden Orten die früher erwähnten Momente entweder ganz wegfallen, oder, wie die wechselnde Füllung der Venen, nur in ganz untergeordneter Weise interferiren können.

Die Beobachtungen am Menschen geschahen, wie ich schon früher erwähnt, bei Benützung des Marey'schen Sphygmographen. Als Beobachtungsobjecte dienten eine grössere Reihe von chronischen Kranken und zwar theils solche, bei denen unverkennbare Kreislaufsstörungen vorhanden waren, theils solche, bei denen durchaus keine Zeichen hierfür zu finden waren. Einen Einfluss dieses Umstandes allein auf die Athemschwankungen der Pulscurve konnte ich nicht beobachten.

Anders verhält es sich in Fällen wo das Ein- und Ausströmen der Luft an irgend einem Punkte der Luftwege behindert ist. In solchen Fällen können die Athemschwankungen der Pulscurve sich wesentlich anders verhalten als unter gewöhnlichen Verhältnissen. Meine Beobachtungen am Menschen in Bezug hierauf sind aber bisher zu spärlich als dass ich jetzt schon auf diesen Gegenstand eingehen

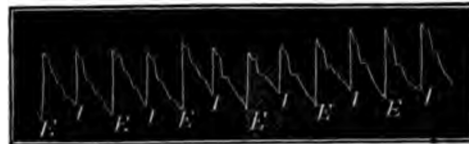
1) a. a. O. S. 67.

könnte, und ich muss darum die betreffenden Fälle bei den nachfolgenden Aufstellungen unberücksichtigt lassen.

Bei kurzer Dauer der Athemzüge meiner Beobachtungsobjecte waren die Athembewegungen mässig, bei langer Dauer aber sehr vertieft. In keinem von beiden Fällen war der Beginn der In- oder Exspiration stossweise.

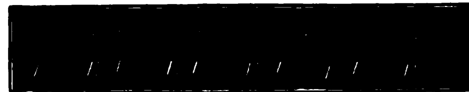
1. Athmete das beobachtete Individuum derart, dass bei normaler Pulsfrequenz die Inspiration und die Exspiration je die Dauer eines Pulsschlages hatten, so lag bei gleicher Dauer der einzelnen Pulse der Fusspunkt der auf die Inspiration fallenden Pulscurve tiefer, als jener des auf die Exspiration fallenden Pulses. Es entstand so eine rhythmische Unregelmässigkeit der Pulscurve, die äusserlich dem Bigeminus sehr verwandt war (Fig. 7).[1])

Fig. 7



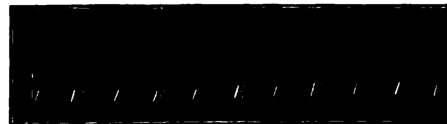
2. Fielen zwei Pulsschläge auf die Inspiration und einer auf die Exspiration, so war, bei normaler Pulsfrequenz und gleicher Dauer der einzelnen Pulse innerhalb der Athemperiode, der Fusspunkt der ersten auf die Inspiration fallenden Pulscurve tiefer gelegen als der der zweiten, und dieser wieder ein wenig tiefer als der jener Pulscurve, welche auf die Exspiration fiel (Fig. 8).

Fig. 8.



3. Fielen bei normaler Pulsfrequenz und gleicher Dauer der Einzelpulse zwei Pulsschläge auf die Exspiration, so lag der Fusspunkt der zweiten Pulscurve tiefer als jener der ersten (Fig. 9).

Fig. 9.



4. Noch deutlicher trat das auf das anfängliche Absinken der Pulscurvenreihe folgende Ansteigen derselben bei der Inspiration und das nachträgliche Absinken bei der Exspiration dann hervor, wenn eine grössere Zahl von Pulsschlägen auf die einzelnen Phasen der Respiration fiel (Fig. 10, 11, 12, 13), doch nur in solchen Fällen, wo nicht auf der Höhe der langen tiefen In-

Fig. 10.



1) *I* und *E* bedeuten immer den Beginn des Inspiriums und des Exspiriums.

spiration eine deutliche Verlangsamung des Pulses auftrat (Fig. 14, 15).

Es geht demnach aus den mitgetheilten Beobachtungen hervor, dass die Athemschwankungen der Pulscurve bei wechselnder Dauer der Athemzüge sich an der Radialis des Menschen in derselben Weise ausprägen, wie man es an der Blutdruckcurve von Versuchsthieren ermittelt hat, und wie Klemensiewicz bei seinen Beobachtungen an der Carotis des Menschen gefunden.[1])

Fig. 11.



Fig. 12.

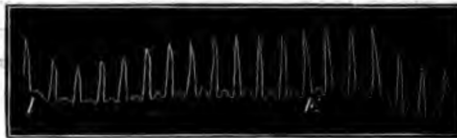


Fig. 13.

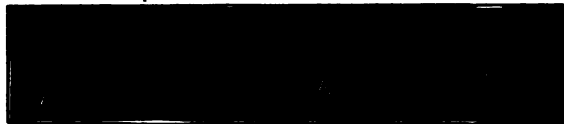
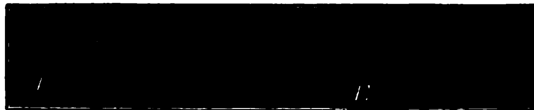


Fig. 14.



Fig. 15.



Zugleich erhellt aus denselben, dass für die normale Frequenz der Athemzüge die Angaben früherer Beobachter über die Athemschwankungen der Pulscurve wenigstens keine allgemeine Giltigkeit haben.

Hervorheben muss ich noch an dieser Stelle, dass man bei Beobachtung von liegenden Individuen während sehr langer, tiefer Inspiration sorgfältig darauf achten muss, dass das Beobachtungsobject die Rückenlage einhält. Bei seitlicher Neigung desselben nach jener Seite wo der Sphygmograph anliegt kann es sonst vorkommen, dass man im Verlaufe der Inspiration ein starkes Absinken der Pulscurvenreihe mit erheblicher Verkleinerung ja sogar gänzlichem Verschwinden der Pulswellen erhält (Fig. 16 [s. S. 399]). Durch Betasten des Pulses an der anderen Extremität und durch Wechsel der Lage kann man sich davon überzeugen, dass dieser scheinbare „Pulsus paradoxus" eine örtliche, durch die Lage bedingte Erscheinung ist. Allem Anscheine nach

1) a. a. O. S. 71.

handelt es sich um eine Compression der Arteria axillaris, welche in dieser Lage bei tiefer Inspiration durch den sich stark erweiternden Thorax erfolgt.

Fig. 16.



Die zahlreichen Beobachtungen über die Athemschwankungen der Pulscurve welche ich an Hunden anstellte, haben zu den gleichen Resultaten geführt wie die Beobachtungen am Menschen. Die gleichzeitige Verzeichnung der Respiration hierbei ist begreiflicherweise geeignet, den Werth dieser Beobachtungen zu erhöhen, da wir hierdurch genau erfahren, auf welchen Punkt der Pulscurve der Eintritt der einzelnen Athmungsphasen fällt und welchen Verlauf die Athemwelle hat.[1]) Zugleich gestattet die Möglichkeit, die Frequenz der Pulse beliebig zu modificiren und den gerade für die Athemschwankungen der Pulscurve sehr wichtigen respiratorischen Wechsel der Pulsfrequenz zu eliminiren, eine so mannigfaltige Variation der einzelnen Fälle, wie dies beim Menschen nimmermehr zu erzielen ist.

In erster Reihe habe ich von den Beobachtungen, die ich am Hunde angestellt habe, hervorzuheben, dass die Athemschwankungen der Pulscurve beim unverletzten Thiere viel erheblicher ausfallen als bei Thieren mit einer weiten Trachealfistel. Es liegt nahe, diese Beobachtung als eine Analogie jener Beobachtungen an Menschen zu betrachten, welche ergaben, dass selbst bei seichter Respiration die Athemschwankungen der Pulscurve ausgiebiger ausfallen, wenn ein Hinderniss für das freie Ein- und Ausströmen der Luft vorhanden ist.[2])

In Fällen wo die Respiration flach und rascher als der Herzschlag war, konnte ich keinen Einfluss der Athmung auf die Pulscurvenreihe erkennen. Wechselten in solchen Fällen schnelle und

1) Allerdings ist bei Hunden, die so häufig activ, d. h. unter Mitwirkung von Muskelkräften exspiriren, nicht alles was in dem aufsteigenden Theil der Athemwelle liegt active Inspiration, da nach der activen Exspiration der Thorax auch ohne Muskelwirkung wieder in seine Ruhelage zurückkehren muss. Für unsere Zwecke ist dieses jedoch irrelevant, da der Blutdruck in gleicher Weise von der passiven, wie von der activen Erweiterung und Verengerung des Thorax beeinflusst werden muss.

2) Landois, a. a. O. S. 271. — Klemensiewicz, a. a. O. S. 71.

langsame Pulse miteinander ab, so entstanden wohl auch Hebungen und Senkungen der Pulscurvenreihe, diese erwiesen sich aber als unabhängig von der Athmung (Taf. V. Fig. 1).

War bei gleichmässigem Rhythmus der Herzschläge die Zahl der Respirationen halb so gross wie die Zahl der Herzschläge, so lag der Fusspunkt jener Pulscurve tiefer, deren absteigender Schenkel auf die Inspiration fiel (Taf. V. Fig. 2, 3).

Kamen bei unverändertem Rhythmus des Herzschlages drei bis vier Pulse auf eine Respiration, so lag der Fusspunkt des ersten auf die Inspiration fallenden Pulses am tiefsten, jener der ersten auf die Exspiration fallenden Curve am höchsten (Taf. V. Fig. 4).

War in Fällen wo die Zahl der Respirationen halb so gross war als die Zahl der Herzschläge eine ausgesprochene Beschleunigung des Herzschlages bei der Inspiration vorhanden, so lag der Fusspunkt des auf die Inspiration fallenden kürzeren Pulsschlages höher als jener des auf die Exspiration fallenden langsamen Pulses (Taf. V. Fig. 5).

War die Respiration so langsam, dass mehrere Pulsschläge auf eine Athembewegung fielen, dabei aber seicht, so war der Stand der Fusspunkte der einzelnen Pulscurven in der Reihe, bei deutlich ausgesprochenem respiratorischem Wechsel der Frequenz des Pulses, von der jeweiligen Dauer und Grösse des einzelnen Pulses abhängig (Taf. V. Fig. 6, 7).

War die Respiration aber langsam und tief, so prägte sich die Drucksteigerung im Verlaufe der Inspiration selbst dann deutlich aus, wenn die anfängliche inspiratorische Beschleunigung des Pulses im weiteren Verlaufe der Inspiration in eine Verlangsamung umschlug (Taf. V. Fig. 8).

Fiel der respiratorische Wechsel der Frequenz des Pulses durch Beseitigung des Einflusses der Vagi auf den Herzschlag hinweg, so trat bei seichter Respiration, selbst wenn sie langsam war, gar keine Athemschwankung an der Pulscurve auf. Intercurrente tiefe Athemzüge aber prägten sich unter diesen Umständen an der Pulscurvenreihe in einer im Verlaufe der Inspiration auftretenden Erhebung derselben aus, der ein Zurücksinken auf das frühere Niveau während der Exspiration folgte (Taf. V. Fig. 9).

Kräftige langsame Einblasungen oder tiefes dyspnoisches Athmen liessen bei Wegfall des Einflusses der Vagi auf den Herzschlag an den Athemschwankungen der Pulscurve auch noch das anfängliche Sinken bei der Inspiration, sowie das Ansteigen bei Beginn der Exspiration erkennen.

Es haben demnach meine Beobachtungen über die Athemschwankungen der Pulscurve an der Arteria femoralis von Hunden zu ganz gleichen Resultaten geführt wie die Beobachtungen an der Arteria radialis des Menschen. Dieselben stehen auch in voller Uebereinstimmung mit den Angaben von Einbrodt über die Athemschwankungen der Blutdruckcurve beim Hunde und mit den Angaben von Klemensiewicz über die Athemschwankungen der Pulscurve an der Carotis des Menschen.

Selbstverständlich hatte ich bei den Angaben über das Verhalten der Pulscurve in den Fällen wo zwei oder drei oder mehrere Pulsschläge auf eine Respiration fallen nur die Absicht, einzelne Typen aufzustellen. Diese Typen können natürlicherweise eine Modification erfahren, wenn die Respiration und der Herzschlag excessiv beschleunigt oder verlangsamt sind, oder wenn die Einathmung oder Ausathmung nicht allmählich sondern stossweise bis zu ihrem höchsten, beziehungsweise tiefsten Stand fortschreitet.

V. Einfluss der Respiration auf die Form der einzelnen Pulscurve.

Bei Betrachtung wohl ausgeprägter Athemschwankungen an der Pulscurve des Menschen fällt es auf, dass Form und Grösse der Pulscurven innerhalb der einzelnen Abschnitte einer Athemschwankung etwas differiren. Schon Wolff[1]) und Landois[2]) haben dieser Sache ihre Aufmerksamkeit zugewendet und während ersterer hervorhob, dass bei der Inspiration die „Rückstosselevation" stärker, die „erste Elasticitätselevation" aber schwächer ausgeprägt sei als bei der Exspiration, bestätigte letzterer diese Angaben und fügte ausserdem hinzu, dass bei den Curven die ganz in die Exspiration fallen, der aufsteigende Schenkel länger, der absteigende Schenkel dagegen kürzer und weniger stark geneigt sei als bei den in die Inspiration fallenden Curven. In vollständiger Uebereinstimmung hiermit stehen die Angaben von Sommerbrodt[3]) über denselben Gegenstand.

Ich kann diese Angaben nach meinen Beobachtungen am Menschen nicht bestätigen. Was zunächst die „Rückstosselevation" betrifft, so konnte ich eine deutliche, an bestimmte Phasen der Athmung gebundene Veränderung ihrer Grösse nicht beobachten, wenn die Respirationen nicht übermässig lang und tief waren. Aller-

1) a. a. O. S. 106.
2) a. a. O. S. 271—274.
3) Ein neuer Sphygmograph. S. 12.

dings verlängert sich beim Absinken der Curvenreihe der von der „Rückstosselevation“ zum Fusspunkte der Curve reichende Theil des absteigenden Schenkels, die Elevation selbst erscheint aber dabei nicht grösser (vgl. Fig. 10, 11, 12). Ebensowenig konnte ich bei mässigen Athemschwankungen der Curvenreihe einen bestimmten Einfluss der einzelnen Phasen der Athmung auf die „erste Elasticitätselevation“ erkennen. Dieselbe erschien allerdings an den grösseren Pulsen der Reihe stärker ausgeprägt als an den kleineren, nachdem aber die Grösse der Pulse innerhalb einer Phase der Athmung öfter wechselte, so war auch ein Gleiches bezüglich der Grösse der ersten Elasticitätselevation der Fall (Fig. 17, 15). Nur in solchen Fällen wo die Elevation der Pulscurvenreihe während der Inspiration sehr beträchtlich war, zeigte sich rhythmisch eine deutlichere Ausprägung der „ersten Elasticitätselevation“ und eine Abschwächung der „Rückstosselevation“, jedoch nicht bei der Exspiration, sondern während der Inspiration (Fig. 18). Die Länge des aufsteigenden Schenkels fand ich bei gleichbleibendem Rhythmus der Herzschläge und beträchtlicheren Athemschwankungen während der Erhebung der Curvenreihe verkürzt und bei der Senkung verlängert, ebenso den absteigenden Schenkel der Curven während der Senkung der Curvenreihen länger und von der „Rückstosselevation“ an stärker geneigt. Ob nun diese Veränderungen der Curven auf die Inspiration oder die Exspiration oder auf gewisse Abschnitte beider fielen, hing, wie nach den Erörterungen im vorhergehenden Kapitel klar ist, von der Art der Athmung ab.

Fig. 17.

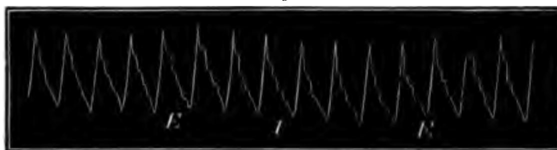


Fig. 18.



In Bezug auf die Veränderungen, welche die Pulscurve des Menschen bei sehr tiefer Respiration erleiden kann, habe ich noch zweier eigenthümlicher Erscheinungen zu gedenken, die ich bei meinen zahlreichen Beobachtungen über den Einfluss der Respiration auf die Pulscurve in zwei Fällen gefunden habe.

Die eine dieser Erscheinungen betrifft die „Rückstosselevation“, welche bei zwei Kranken, die an Stenose des linken venösen Ostium litten, sich auffallend vergrösserte und bis an den Fusspunkt der

Curve herabrückte, wenn ich sie sehr lang und tief athmen liess vgl. Fig. 19—22. Fig. 19, 20 und 21, 22 stammen je von einem und demselben Individuum. 19, 21 wurden bei ruhiger, 20 und 22 bei forcirter Respiration, stets unmittelbar nach einander gezeichnet).

Fig. 19.

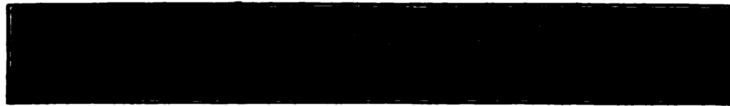


Fig. 20.

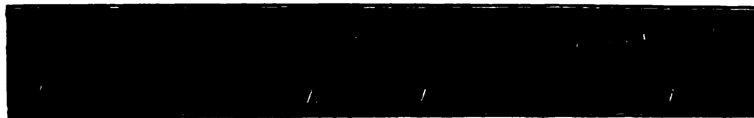


Fig. 21.

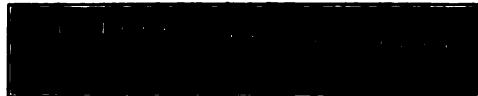


Fig. 22.



Es entstanden so aus Pulsen, die man mit Wolff als unvollkommen dicrot bezeichnen könnte, vollkommen dicrote ja sogar überdicrote Pulse; diese Modification des Pulses beschränkte sich aber nicht auf einzelne Phasen der Respiration, sondern erstreckte sich auf die ganze Zeit, während welcher forcirt und langsam geathmet wurde und war ebenso beim Ansteigen als beim Absinken der Curvenreihe zu bemerken. Aus diesem Umstande geht hervor, dass diese Erscheinung nichts gemein hat mit der von Wolff angegebenen Vergrösserung der „Rückstosselevation" die bei der Inspiration zu beobachten sein soll. Ein Vergleich der Fig. 19, auf der deutliche Athemschwankungen durch kurze Respirationen bedingt verzeichnet erscheinen, mit Fig. 20 macht den Unterschied zwischen dieser Erscheinung und den gewöhnlichen respiratorischen Veränderungen der Pulsform recht eclatant. Wodurch diese Veränderung der „Rückstosselevation" in jenen beiden Fällen bedingt gewesen sein konnte, vermag ich nicht zu sagen; ich muss aber nebenbei darauf hinweisen, dass die Pulse in jenen Fällen bei der angegebenen Art der Respiration etwas rascher und dabei grösser waren als bei ruhigem Athmen, und dass die Athemschwankungen an der Pulscurvenreihe weniger scharf ausgeprägt erschienen, als dies sonst bei dieser Art der Athmung zu sein pflegt, so dass sogar im Verlaufe der Inspiration, ohne eingetretene Ver-

langsamung des Pulses, zuweilen ein leichtes Absinken der Pulscurvenreihe zu beobachten war.

Die zweite der vorher erwähnten Erscheinungen bestand darin, dass ich bei zwei Individuen, deren eines nach abgelaufener Pericarditis an Verwachsung des Herzens mit dem Herzbeutel und dem Rippenfell litt, während das andere die eine von den eben angeführten Kranken mit Stenose des linken venösen Ostium war, bei tiefer Respiration Arhythmie auftreten sah, während bei der gewöhnlichen Athmung die Pulse ganz rhythmisch waren. In beiden Fällen hatten die Kranken vorher durch einige Tage Digitalis in mässigen Dosen genommen. Der Puls war dabei etwas grösser und langsamer geworden, aber bei ruhiger Respiration, wie schon erwähnt wurde, vollkommen rhythmisch. Sowie forcirt geathmet wurde, trat Arhythmie auf und zwar noch auffallender bei forcirter rascher als bei forcirter langsamer Respiration. In letzterem Falle traten die arhythmischen Pulse gewöhnlich erst im Verlaufe der Inspiration auf, doch fielen arhythmische Herzschläge ab und zu auch auf die Exspiration (vgl. Fig. 23—26. Fig. 23, 24 und Fig. 25, 26 stammen je

Fig. 23.



Fig. 24.

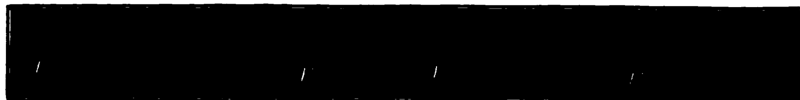


Fig. 25.

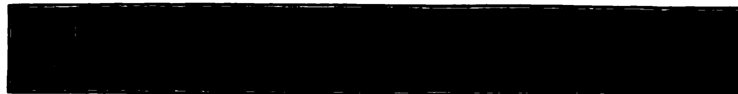
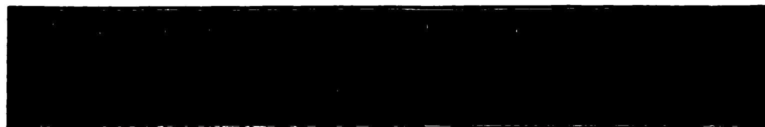


Fig. 26.



von einem und demselben Individuum und wurden immer unmittelbar nach einander abgenommen. 23, 25 sind bei ruhiger, 26 ist bei forcirter rascher und Fig. 24 bei forcirter langsamer Respiration gewonnen).

Als ich diese Erscheinung zum ersten Male, und zwar bei dem Kranken mit der Verwachsung des Herzbeutels mit Herz und

Rippenfell beobachtete, dachte ich zunächst daran, dass es sich um eine Zerrung an jenen Verwachsungen bei der forcirten Respiration und demnach um einen mechanischen Reiz für das Herz handelt, dessen Erregbarkeit durch den vorhergegangenen Gebrauch der Digitalis gesteigert wurde. Als ich jedoch fand, dass die Arhythmie auch bei den verschiedensten Lagen und Stellungen auftrat, wenn forcirt geathmet wurde, und als mir dann dieselbe Erscheinung bei einer Kranken aufstiess, bei der gar keine Anhaltspunkte für die Diagnose einer solchen Verwachsung aufgefunden werden konnten, musste ich von dieser Erklärung absehen. Es erscheint mir demnach am wahrscheinlichsten, dass Aenderungen in der Blutfülle des Herzens, welche durch die Vertiefung der Athmung bedingt werden, an dem Auftreten der Arhythmie unter diesen Verhältnissen schuld sind. Für die während der Inspiration auftretenden arhythmischen Schläge liegt übrigens wegen der Aspiration von Blut nach der Brusthöhle (Einbrodt), beziehungsweise wegen des beschleunigten Ueberganges des Blutes aus dem rechten Herzen in das linke (Funke-Latschenberger und Kowalewsky) eine solche Erklärung sehr nahe.

Wie aus meinen Beobachtungen ersichtlich wird, ist bei Menschen, wo selbst unter den verschiedensten Verhältnissen fast ausnahmslos zwei oder mehrere Pulsschläge auf eine Respiration fallen, und, abgesehen vom Husten, weder Inspiration noch Exspiration stossweise erfolgen, eine sehr beträchtliche Veränderung der Pulscurve, eine wahre Deformation durch tiefe Respiration nur in seltenen Fällen und unter besonderen Bedingungen zu finden. Anders gestalten sich die Verhältnisse bei Hunden, wo unter dem Einfluss gewisser Eingriffe, besonders gewisser Vergiftungen, wie z. B. durch Chloroforminhalationen, die Zahl der Respirationen nicht selten jene der Herzschläge erreicht oder übersteigt, und Inspiration und Exspiration stossweise beginnen.

Indem ich aber daran gehe, die unter diesen Verhältnissen gefundenen Veränderungen der Pulscurven darzulegen, ordne ich aus Zweckmässigkeitsgründen die gemachten Beobachtungen nach drei Gruppen.

A. Die Respirationen waren zahlreicher als die Pulse.

1. War die Athmung dabei ganz seicht, so war gar kein Einfluss auf die Form der einzelnen Pulscurven zu bemerken (Taf. VI. Fig. 1 bei *aa'*).

2. War die Athmung etwas tiefer, so erschienen neben den gewöhnlichen Elevationen auf dem absteigenden Schenkel der Pulscurve kleine Wellen, welche mit den Athemwellen bezüglich des

zeitlichen Ablaufes und der auf die betreffende Curvenstrecke fallenden Zahl genau übereinstimmten (Taf. VI. Fig. 1 bei *bb'*). Genaues Ausmessen ergab, dass die Athemwellen und diese secundären Wellen auf der Pulscurve derart gegen einander verschoben waren, dass die tiefsten Punkte der secundären Wellen auf den Pulsen auf den aufsteigenden und die höchsten Punkte derselben auf den absteigenden Schenkel der Athemwelle fielen.

3. Erfolgten tiefere Respirationen stossweise, so prägte sich der Beginn der Inspiration in einer scharfen Knickung (Taf. VI. Fig. 2 bei *I*), der Beginn der Exspiration in einer sanften Erhebung (Taf. VI. Fig. 2 bei *E*) am absteigenden Schenkel der Pulscurve aus. Fiel der Beginn der Inspiration auf das Ende des absteigenden Schenkels, so wurde der Winkel unter dem der aufsteigende Schenkel des nächsten Pulses sich erhob sehr zugespitzt (*a*); fiel aber der Beginn der Exspiration auf das Curvenende so wurde jener Winkel abgerundet (*b*). Fiel der Gipfel der Pulswelle auf den Beginn der Inspiration, so war der Gipfelwinkel spitzer und die Pulswelle höher, als wenn der Gipfel auf irgend einen anderen Punkt der Athemwelle fiel (*c*).

Es waren also in diesem Falle nur die Anfangsphasen der Athemschwankungen der Blutdruckcurve an den einzelnen Pulscurven deutlich ausgeprägt und hier wieder die inspiratorische Blutdruckerniedrigung besonders scharf.

B. Die Respirationen waren nahezu eben so zahlreich als die Pulse.

Ich habe dieses Verhältniss bisher nur bei tieferer stossweise und meist absatzweise erfolgender Inspiration und im Ganzen etwas arhythmischer Respiration gefunden. Die einzelnen Phasen der Athembewegung fielen dabei auf die verschiedensten Punkte der Pulscurve und es entstanden die mannigfaltigsten Interferenzen zwischen den durch Athembewegung und Pulsbewegung bedingten Druckschwankungen in der Arterie. Der Einfluss der Inspiration sprach sich dabei durch ein jäheres Absinken des absteigenden Schenkels der Curve und an der „Rückstosselevation" durch Herabrücken an den Fusspunkt der Curve und Verkleinerung aus, der der Exspiration durch allmählicheren Abfall der Pulscurve, Heraufrücken und Vergrösserung der „Rückstosselevation" und zuweilen durch einen kleinen Vorschlag vor der Pulswelle (Taf. VI. Fig. 3). Es machten sich also auch hierbei nur die Anfangsphasen der respiratorischen Blutdruckschwankungen an der Pulscurve bemerkbar.

C. Die Respirationen waren seltener als die Pulse.

1. Wenn zwei Pulse auf eine nicht sehr tiefe Respiration fielen,

so prägte sich bei gleich bleibendem Rhythmus der Herzschläge die zu Beginn der Inspiration auftretende Erniedrigung des Blutdruckes in den Arterien an den auf die betreffende Phase der Respiration fallenden Pulsen durch steileren Abfall und Verlängerung des auf die „Rückstosselevation" folgenden Theiles des absteigenden Curvenschenkels aus (Taf. VI. Fig. 4). War die Respiration tief und der Herzschlag deutlich inspiratorisch beschleunigt, so war der absteigende Schenkel des langsamen Pulses im Verlauf der Inspiration und zu Beginn der Exspiration nach aufwärts gewölbt (Taf. VI. Fig. 5).

2. Fielen drei oder mehrere Pulse auf eine stossweise erfolgende Respiration, so prägte sich die Druckerniedrigung am Ende der Exspiration und Beginn der Inspiration durch eine starke Herabbiegung an dem absteigenden Curvenschenkel des auf jene Phasen der Respiration fallenden langsamen Pulses aus. Die im Verlaufe der Inspiration und bei Beginn der Exspiration auftretende Drucksteigerung markirte sich dadurch, dass bei den auf jene Phasen der Respiration fallenden Pulsen der auf die „Rückstosselevation" folgende Theil des absteigenden Schenkels sich mehr und mehr der Horizontallage näherte, ja zuweilen sogar über die Horizontale nach aufwärts rückte (Taf. VI. Fig. 6, 7).

Es erschienen also beim Hunde die durch die Athembewegungen bedingten Schwankungen des arteriellen Blutdruckes an den einzelnen Pulsen selbst mehr oder weniger scharf ausgeprägt, und zwar je nach der Art und Dauer der Respiration bald alle Phasen dieser Druckschwankungen, bald wieder nur die anfängliche Erniedrigung des Druckes bei der Inspiration und die Steigerung bei Beginn der Exspiration. Erhebliche Deformationen der Pulscurven wurden dabei nur bei tiefen stossweise erfolgenden Respirationen beobachtet, oder wenn die Zahl der Athemzüge jene der Pulsschläge überstieg, also unter Bedingungen, die bei Menschen nicht oder nur selten eintreten und die mir bei meinen sphygmographischen Untersuchungen an Kranken bisher noch nicht aufgestossen sind.

Klemensiewicz hat diese Bedingungen dadurch herbeigeführt, dass er seine Beobachtungsobjecte sehr frequent und forcirt respiriren liess, und dabei Deformationen der Pulscurve erhalten, von welchen manche[1]) den deformirten Curven ähneln, die ich auf Taf. VI. Fig. 2—7 von der Arteria femoralis des Hundes abgebildet habe. Ich glaube aber dass es beim Pulszeichnen an der Carotis bei sehr frequenter und forcirter Respiration sehr schwer sein dürfte, zu ent-

1) Vgl. die Fig. 41—43 a. a. O. S. 52—53.

scheiden, wie viel von den Deformationen der Pulscurven auf die Athemschwankungen des Blutdruckes in der Carotis und wie viel davon auf veränderte Muskelspannung, Auf- und Niedersteigen von Larynx und Trachea u. s. w. kommt.

VI. Bemerkungen zur Lehre von der Arhythmie des Pulses.

In einer Arbeit über die Veränderungen des Herzschlages bei Steigerung des intracardialen Druckes [1]) habe ich den Nachweis geführt, dass es bei stärkerer Füllung des Herzens zu einer stärkeren Erregung und einer ungleichmässigen Arbeit desselben kommt, in Folge deren sehr kräftige und abortive Herzschläge in verschiedenster Aufeinanderfolge miteinander abwechseln, so dass die abortiven Schläge bei Verzeichnung des Herzschlages durch das Fick'sche Federmanometer auf den verschiedensten Punkten des absteigenden Schenkels der kräftigen Pulswellen zum Vorschein kommen und alle Uebergänge von dem Pulsus bigeminus mit zwei kleinen Spitzen auf dem Wellengipfel bis zu zwei auf einer Horizontalen nebeneinander stehenden Pulswellen zu finden sind. Ich wies damals zugleich darauf hin, dass wir beim Menschen fast ausschliesslich denselben Formen der Arhythmie begegnen, wie ich sie beim Thierversuch bei Steigerung des intracardialen Druckes gefunden, und sprach die Vermuthung aus, dass jene Erscheinung beim Menschen wie beim Thiere als Ausdruck gesteigerter Anforderungen an die Leistungsfähigkeit des Herzens zu betrachten ist.

Seitdem haben zahlreiche Veröffentlichungen über arhythmische Herzthätigkeit beim Menschen — ich erinnere nur an die Arbeiten von Nothnagel [2]), Riegel [3]), Rosenstein [4]) — die Richtigkeit jener Vermuthung ergeben und sphygmographische Belege dafür gebracht, dass die gewöhnlich bei arhythmischem Herzschlage zu gewinnenden Pulsbilder mit meinen Abbildungen arhythmischer Herzschläge vom Thiere in allem Wesentlichen in Uebereinstimmung stehen.

Ich hatte im letzten Jahre übrigens selbst Gelegenheit von mehreren Kranken mit arhythmischer Herzthätigkeit Pulscurven zu gewinnen und mich davon zu überzeugen, dass dieselben jedesmal ganz die nämlichen Verhältnisse bezüglich des Herzschlages wieder-

1) Sitzungsber. d. kais. Akademie d. Wissensch. 66. Bd. III. Abth. Juli-Heft.

2) Deutsches Archiv f. klin. Med. Ueber arhythm. Herzthätigkeit. Bd. 17. H. 2 u. 3.

3) Ebenda. Ueber den Pulsus bigeminus u. alternans. Bd. 20. H. 5 u. 6.

4) Berliner klin. Wochenschr. 1877. No. 20.

ıben, wie ich sie beim Thier gefunden. Als Beleg hierfür verweise :h auf Fig. 24 und 26 und füge ausserdem noch einige recht chaıkteristische solche Curven hier an, bei denen man die abortiven erzschläge auf den allerverschiedensten Punkten des diastolischen chenkels der grossen Pulswellen auftreten sieht (Fig. 27, 28, 29).

Fig. 27.



Fig. 28.



Fig. 29.



ɜ fragt sich nur, ob wir berechtigt sind, die auf diesen und anderen ɜi Arhythmie gewonnenen Curven zu findenden Doppelwellen als ulsus bigeminus im Sinne Traube's aufzufassen. Wenn man die ›n Traube mit dem Quecksilbermanometer [1]) oder die von mir it dem Federmanometer [2]) verzeichneten Beispiele dieser Pulsform ıher betrachtet, so ergibt sich als charakteristisches Moment für ɜn Bigeminus die sehr rasche Aufeinanderfolge zweier Herzschläge ›n denen der eine kräftig, der andere aber abortiv ist. Es entsteht ı eine Doppelwelle, bei welcher der Gipfel der abortiven Welle egen der raschen Aufeinanderfolge der beiden Wellen nahezu ebenso ›ch und manchmal selbst noch höher reicht wie der Gipfel der :äftigen Welle.

Ich dachte nun, dass an der mit dem Sphygmographen ver:ichneten Pulscurve der abortive Charakter der einen Welle und e unmittelbare Aufeinanderfolge beider Wellen beim Pulsus bigeinus sich mindestens eben so deutlich aussprechen müssten, wie ıf den durch das Quecksilber- oder Federmanometer verzeichneten urven, und war im Zweifel darüber, ob die Doppelwellen auf einen und den von anderen Beobachtern gewonnenen Curven als :hter Pulsus bigeminus angesehen werden dürfen, da bei denselben e unmittelbare Aufeinanderfolge der beiden Schläge und der abortive

1) Gesammelte Beiträge u. s. w. Bd. I. Taf. 9 C.

2) a. a. O. Taf. III. Fig. 3 u. 4.

Charakter des einen Schlages meist weit weniger scharf hervortreten. Beobachtungen am Thiere haben mich aber überzeugt, dass jene Doppelwellen auf den sphygmographischen Curven in der That den Traube'schen Bigeminus entsprechen. Ich habe nämlich bei Hunden, die entweder etwas mehr Chloroform inhalirt hatten oder mit Digitalin vergiftet waren, auf der durch das Quecksilbermanometer gezeichneten Curve öfter unzweifelhaften Pulsus bigeminus gefunden, während zur selben Zeit auf der durch den Sphygmographen verzeichneten Curve Doppelwellen auftraten, bei denen die kleinere Welle relativ meist kräftiger erschien und auf dem absteigenden Schenkel der grossen Welle weit tiefer herabgerückt war (Taf. V. Fig. 10—12). Ich muss danach schliessen, dass die Differenz in dem Bilde des Bigeminus bei Verzeichnung durch den Sphygmographen und durch das Quecksilber- oder Federmanometer durch die Eigenschwingungen der Flüssigkeitssäule, beziehungsweise der Feder der letzteren bedingt ist, und finde einen Beleg dafür, dass die sphygmographische Curve die Wellenbewegung in der Arterie weit genauer wiedergibt auch darin, dass an der Pulscurve öfter scharf ausgeprägte Doppelwellen auftreten (wie auf Taf. IV. Fig. 6 bei *a*) während das Quecksilbermanometer von dem schwächeren Schlage kaum eine Andeutung gibt.

Hervorheben will ich an dieser Stelle noch, dass wir an den schwächeren Schlägen des Bigeminus wie an den abortiven Schlägen der sphygmographischen Curven überhaupt, in der Regel alle charakteristischen Eigenschaften der kräftigeren Pulse erkennen können. Wenn schon dies sehr dafür spricht, dass wir in der schwächeren Welle des Bigeminus und in den abortiven Pulsen überhaupt den Ausdruck gesonderter Herzschläge zu erblicken haben, so hat mich die directe Beobachtung des Kaninchenherzens, während gleichzeitiger Verzeichnung von Bigeminus durch das Quecksilbermanometer, vollends davon überzeugt, dass es sich in jenen Fällen um besondere Ventrikelcontractionen handelt. Wenn Tschiriew[1]) bei seinen

1) Ueber den Einfluss der Blutdruckschwankungen auf den Herzrhythmus. Archiv für Physiologie. Herausgegeben von Du Bois-Reymond. Jahrg. 1877. Heft 2 u 3.

Tschiriew stellt in dieser Abhandlung überhaupt ganz andere Ansichten über den Einfluss des intracardialen Druckes auf den Herzschlag auf, als ich in der früher erwähnten Arbeit. Ich glaube die Differenz zwischen Tschiriew und mir ist hauptsächlich dadurch entstanden, dass ersterer jede einige Zeit nach der Druckschwankung aufgetretene Veränderung im Herzschlag als directe Folge des veränderten intracardialen Druckes ansieht, während ich, wie ich ausdrücklich hervorgehoben habe, nur die unmittelbar an die Druck-

Beobachtungen am Froschherzen zu anderen Resultaten gekommen ist, so mag dies vielleicht darin beruhen, dass das Froschherz sich anders verhält als das Herz der Warmblüter.

Ich habe in der mehrfach citirten Abhandlung (S. 30) darauf aufmerksam gemacht, dass wir im Pulsus bigeminus und trigeminus nicht etwa die Wirkung eines den Herzschlag beschleunigenden Momentes, sondern nur den Ausdruck einer der Zeit nach ungleichmässigen Arbeit des Herzens zu erblicken haben, da der Bigeminus den Zeitwerth von zwei beziehungsweise drei regelmässigen, nicht beschleunigten Herzschlägen besitzt. Ich kann nun hierfür auch vom Menschen Belege beibringen und verweise zu diesem Zwecke auf die Fig. 23, 24. Die Curven dieser Figuren wurden unmittelbar nacheinander geschrieben, und zwar die Curven mit rhythmischem Puls bei ruhiger, jene mit arhythmischem bei forcirter Respiration. In anderen Fällen von Arhythmie entsprachen allerdings der Bigeminus oder Trigeminus nicht genau zwei oder drei rhythmischen Pulsen, die Zahl der arhythmischen Schläge im Ganzen

---

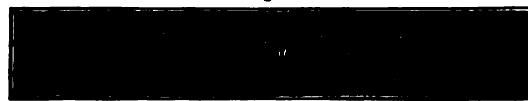
schwankung sich anschliessende Veränderung im Herzschlage als directe Folge annehmen konnte, und darauf hinwies, dass man zuweilen bei langer Dauer der Steigerung des intracardialen Druckes Veränderungen im Herzschlage auftreten sieht, deren Ursache vielleicht in den mit der Drucksteigerung verknüpften Veränderungen der Circulation in dem Herzen und der Lunge zu suchen sei. In der That können unter diesen Verhältnissen der Ernährungszustand und die Temperatur des Herzmuskels sowie der Gasgehalt des Blutes so wesentliche Veränderungen erfahren, dass es mir ganz unstatthaft erscheint, aus Spätwirkungen der Druckschwankungen eine gekünstelte Theorie über die Erregung des Hemmungsapparates und die motorischen Ganglien des Herzens durch die Schwankungen des intracardialen Druckes abzuleiten. Ich halte diese Frage nach meinen und Nawrocki's Untersuchungen für ganz sicher, und zwar in negativem Sinne entschieden, und habe mich von der Richtigkeit dieser Ansicht in der letzten Zeit noch oft überzeugt, wenn, im Verlaufe von im hiesigen physiologischen Laboratorium vorgenommenen Versuchen, bei Kaninchen, deren Gehirn und oberster Theil des Halsmarkes durch längere Compression der Hirnarterien functionsunfähig gemacht worden war, der tief gesunkene arterielle Mitteldruck durch irgend einen Eingriff beträchtlich gesteigert wurde.

Entschieden verwahren muss ich mich aber gegen den Vorwurf den Tschiriew gegen mich erhebt: dass in meiner Arbeit eine unvollkommene Uebereinstimmung zwischen den Zahlen in den Versuchsprotokollen und den Schlüssen bestehe. Wie unbegründet dieser Vorwurf ist, dies zu entscheiden kann ich Jedem überlassen, der nicht mit Tschiriew jede Spätwirkung der Druckschwankungen als directe Folge dieser betrachtet, die Arhythmie ohne weiteres unter die Veränderungen der Frequenz des Herzschlages rechnet und beim Auszählen der Pulse auf einer von mir abgebildeten secundären Steigerung übersieht, dass die Pulszahl bei einer Höhe des Druckes von 40 Mm. Quecksilber genau dieselbe ist, wie auf dem Gipfel dieser Steigerung bei 130 Mm. Quecksilber.

aber war dann auf gleicher Curvenstrecke meistens eben so gross, wie die Zahl der regelmässigen.

Aus dieser der Zeit nach ungleichmässigen Arbeit des Herzens, in der Regel bei absoluter Gleichheit der Zahl der Herzschläge, wird es an und für sich erklärlich, dass beim Bigeminus auf die beiden rasch sich folgenden Systolen eine längere Diastole kommen muss, während welcher der Ventrikel sich stärker füllt und daher auch bei der nächsten kräftigen Systole eine höhere Pulswelle erzeugt. Ich sehe daher gar keine Nöthigung ein, zur Erklärung der bisher vorliegenden Beobachtungen von Pulsus bigeminus mit Sommerbrodt[1]) eine rhythmisch wiederkehrende Verlangsamung des Herzschlages anzunehmen, und will bei dieser Gelegenheit noch darauf aufmerksam machen, dass zwei Umstände eine solche rhythmisch wiederkehrende Verlangsamung des Herzschlages „durch übergrossen Reiz auf die Vagusendigungen im Herzen“ vortäuschen können. Der eine dieser Umstände liegt darin, dass auch der Sphygmograph allzuschwache Pulswellen nicht mehr wiedergibt, und dass also eine scheinbar sehr lange Diastole verzeichnet wurde, weil die vorzeitig eingetretene sehr schwache Pulswelle nicht ausgeprägt erscheint. Als Beispiel hierfür gebe ich Fig. 30. (Der arhythmische Theil der Curve entspricht dabei genau sieben rhythmischen Pulsen. Der abortive Puls ist aber dabei bei zwei Pulsen mit scheinbar sehr langen Ventrikeldiastolen nicht ausgeprägt und nur auf der einen grossen Welle [bei *a*] sichtbar.)

Fig. 30.



Der zweite Umstand beruht auf den respiratorischen Veränderungen der Frequenz (für die sich zahlreiche Beispiele auf den Tafeln finden), welche gerade bei solchen Kranken, bei denen man auch Arhythmie findet, häufig sehr ausgesprochen sind. Hier handelt es sich aber bekanntermaassen nicht um einen Reiz auf die Vagusenden im Herzen sondern um eine periodische Verminderung des Vagustonus. Bei rascher Athmung kann so ein scheinbarer Pulsus bigeminus oder trigeminus oder alternans entstehen, der verschwindet wenn die Athmung modificirt wird (Taf. V. Fig. 5).

Bei den im Laufe dieser Abhandlung erwähnten Versuchen habe ich, in Folge freundlicher Bewilligung des Herrn Professor Hering,

1) Ueber Allorhythmie und Arhythmie u. s. w. Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. XIX. Heft 4.

die Hülfsmittel des hiesigen physiologischen Institutes benützen können, wofür ich Herrn Professor Hering hiermit meinen Dank ausspreche.

Bemerkungen zu den Abbildungen.

(Tafel IV—VI.)

Alle Curven sind von links nach rechts zu lesen. *R* ist jeweilig die Respirations-, *P* die Puls- und *D* die Blutdruckcurve. An der Respirationscurve ist alles was in den aufsteigenden Theil der Wellen fällt Inspiration (active und passive), und alles was in dem absteigenden Theil derselben liegt Exspiration (active und passive).

Die Scala bei Fig. 1 und 2 auf Taf. IV gibt den Blutdruck in Mm. Quecksilber an.

Die Theilstriche auf den Horizontalen unterhalb der Curven sind Zeitmarken, die von zwei zu zwei Secunden aufeinanderfolgen.

Die näheren Erläuterungen zu den einzelnen Figuren sind im Texte nachzulesen.

XIV.

Antagonistische und antidotarische Studien.

Zweite Serie.

Von

Prof. Th. Husemann
in Göttingen.

In der ersten Abtheilung meiner antagonistischen und antidotarischen Studien[1]) habe ich die Vermuthung ausgesprochen, dass die vorzüglichen Effecte, welche man bei der Behandlung der acuten Strychninvergiftung mit Chloralhydrat constatirt, sich auch bei der Intoxication mit anderen, nach Art des Strychnins wirkenden (tetanisirenden) Krampfgiften herausstellen würden, und mir in dieser Richtung zu unternehmende Versuche vorbehalten. In derselben Abhandlung wies ich auch auf die von Crichton Browne ausgeführten Versuche an Thieren hin, wonach das Chloral als Antidot bei Vergiftung mit Pikrotoxin nützlich und brauchbar erscheint, um daran die Conjectur zu knüpfen, ob nicht auch bei anderen Hirnkrampfgiften das fragliche Mittel antidotarische Verwendung verdient. Ich habe in meinem pharmakologischen Experimentalcursus die Herren Dr. J. H. Fliescher aus Viersen[2]) und Dr. Heinrich Wehr aus Burgwalde[3]) zu mehreren Versuchsreihen veranlasst, um auf dem Wege des Experiments über die Richtigkeit der Vermuthungen Aufschluss zu gewinnen und haben dieselben die Details ihrer Experimente in ihren Inaugural-Dissertationen niedergelegt. Herr Dr. Fliescher hat das Verhalten des Thebaïns, des Brucins, des Chlorammoniums und des damals von uns noch für ein echtes tetanisirendes Gift gehaltenen Calabarins, Herr Dr.

1) Dieses Archiv. VI. H. 5 u. 6. S. 335.

2) Tetanisirende Gifte und ihr Antidot (Göttinger medic. Inaug.-Dissertation). Heiligenstadt 1877.

3) Chloral und die Krampfgifte (Göttinger medic. Diss.). Heiligenstadt 1877.

Wehr das des Codeïns, der Carbolsäure und Chlorbariums in letalen Dosen gegenüber dem Chloralhydrate geprüft. Eine Mittheilung der wichtigsten Punkte aus beiden Arbeiten erscheint mir um so mehr gerechtfertigt zu sein, als ein Hauptergebniss der Experimente dahin formulirt werden kann, dass die Beeinflussung der Intoxication mit Krampfgiften durch grosse, jedoch nicht letale Gaben Chloralhydrat weder für die Gruppen der tetanisirenden Gifte einerseits, noch die der Hirnkrampfgifte andererseits im Ganzen, noch für die einzelnen Glieder dieser Gruppen eine gleiche ist und dass somit der Werth des fraglichen Medicamentes als Antidot bei diesen Vergiftungen als sehr verschieden bezeichnet werden muss. In der That liefern die Versuchsergebnisse einen neuen Beweis für die Thatsache, wie leicht Schlüsse ex analogia zu Irrthümern führen und wie selbst da, wo kaum Bedenken gegen einen solchen Schluss sich scheinbar geltend machen können, das Experiment keineswegs überflüssig ist.

Ehe wir zur Darstellung der bei den einzelnen verwendeten Giften erhaltenen Resultate übergehen, wollen wir, um Wiederholungen zu vermeiden, in Bezug auf das angewandte Verfahren die Bemerkung vorausschicken, dass dasselbe überall dasjenige war, welches von Kröger und mir als das zweckmässigste für die antidotarische Verwendung des Chloralhydrats bei den analogen Strychnin-Chloral-Versuchen erkannt worden ist. Ich verweise bezüglich der Gründe, welche für die subcutane Application des Chloralhydrats in nicht kaustischer wässriger Lösung, für die Wahl des Kaninchens als Versuchsthier und die Application des Krampfgifts in derjenigen Periode, in welcher die ersten Wirkungen des Chlorals sich zu entfalten beginnen, auf meine ausführlichen Auseinandersetzungen in meinem oben citirten Aufsatze. Ich hatte durchaus keinen Grund, eine andere Methode einzuschlagen, um so weniger als die von mir inspirirten Versuche parallele Reihen zu den Kröger'schen Versuchen über die Beeinflussung der Strychninvergiftung durch Chloral bilden sollten.

1. Thebaïn und Chloral.

Zu den mit diesem hauptsächlichsten der tetanisirenden Opiumalkaloide angestellten Versuchen wurde ein Präparat von Thebaïnum hydrochloricum benutzt, welches ich der Güte der Herren T. und H. Smith in London und Edinburg verdanke und das sich durch vorzüglich schöne Krystallisation und Leichtlöslichkeit in Wasser auszeichnete. Dasselbe wurde in 10procentiger wässriger Lösung sowohl zu den präliminaren Experimenten zur Feststellung der le-

talen Dosis als zu den antidotarischen Versuchen subcutan in Anwendung gebracht.

In der Literatur über Dosis toxica und letalis des Thebaïns und seiner Salze beim Kaninchen liegen nur verhältnissmässig wenige Angaben, und keine, in welcher die tödtliche Menge auf das Gewicht der Thiere bezogen wurde, vor. Nach Crum Brown und Th. Fraser[1]) kann Thebaïn subcutan bei grossen Kaninchen in 44 Minuten den Tod bedingen, während 24 Mgrm. mit Hülfe von Salzsäure gelöst in wässriger Solution in den Magen gebracht, schon in 6 Minuten Tetanus hervorruft und in 19 Minuten tödtet. Baxt[2]) muss offenbar mit kleinen Kaninchen experimentirt haben, wenn er angibt, dass 6—7 Mgrm. reines Thebaïn bei subcutaner Application in 15—25 Minuten anhaltenden und meistens tödtlich endenden Tetanus hervorrief. C. Ph. Falck und F. W. Müller[3]) fanden bei Benutzung einer wässrigen Lösung von Thebaïnum muriaticum von Merck 5 Mgrm. subcutan ganz wirkungslos, während diese Dosis bei Infusion in die Jugularis Tetanus ohne tödtlichen Ausgang bedingte; dagegen führte subcutane Application von 1—2 Dcgrm. den Tod in 6—21 Minuten herbei. Spätere Versuche mit salzsaurem Thebaïn von O. Hesse, welche C. Ph. Falck[4]) anstellte, ergaben auch für 5 Cgrm. letale Wirkung und für 1 Dcgrm. raschere tödtliche Effecte, doch war keineswegs bei allen Versuchsthieren eine grössere Giftigkeit des Hesse'schen Präparats ersichtlich. John Harley[5]) tödtete ein Kaninchen mit 0,12 Thebaïn von T. und H. Smith, subcutan applicirt, in 17 Minuten.

Nach den Versuchen von Fliescher ist die minimal tödtliche Dosis des Thebaïnum hydrochloricum beim Kaninchen auf 25 Mgrm. per Kilo zu setzen. Nimmt man das Atomgewicht des Thebaïns $= C_{19}H_{21}NO_3 = 314$, so ist das des krystallisirten chlorwasserstoffsauren Thebaïns $= C_{19}H_{21}NO_3,HCl + H_2O = 311 + 36,5 + 18 = 365,5$. Somit enthalten 100 Theile chlorwasserstoffsauren Thebaïns 85,088 $C_{19}H_{21}NO_3$. Die minimal letale Dosis des reinen Thebaïns ist hiernach 21,272 und liegt also zwischen 21—22 Mgrm. per Kilo Kaninchen.

1) Transactions of the Royal Society of Edinb. XXV. Jan. 6. 1868. Journ. of Anat. and Physiol. 2. 224. 1868.

2) Sitzungsberichte der Wien. Akademie. LVI. 2. S. 89. 1867. Archiv f. Anatomie und Physiologie 1869. H. 1. S. 112.

3) Müller, Das Thebaïn, eine Monographie. Dissertation. Marburg 1868. Falck, Deutsche Klinik 1869. 39—52. 1870. 2—9.

4) Deutsche Klinik. 1870. 14, 15.

5) St. Thomas Hospitals Reports. Vol. II. Sepabdr.

Vielleicht liegt dieselbe noch etwas niedriger, denn nachdem in drei Versuchen, bei denen die Subcutanapplication von 25 Mgrm. salzsauren Thebaïns heftigen Tetanus und Tod in 7—9 Minuten herbeigeführt hatte, der constante letale Effect dieser Menge constatirt war, und nachdem vorher schon bei einer relativen Dosis von 20 Grm. per Kilo diese Menge als schwer toxisch, aber nicht letal wirkend nachgewiesen war, erschien es, da bei den antidotarischen Versuchen stets enorme übertödtliche Mengen, welche Multipla der einfach letalen Dosis darstellen, in Frage kamen, von sehr geringem Werthe, die Lücke zwischen 20 und 25 Grm. per Kilo durch Versuche auszufüllen. Die Opferung von einem Dutzend oder einem halben Dutzend Kaninchen zu diesem Zwecke schien uns in keinem Verhältnisse zur Bedeutung des zu erhaltenden Resultats für die Wissenschaft im Allgemeinen und für den Antagonismus des Chlorals und Thebaïns zu stehen, da Thebaïnkrämpfe häufig genug beobachtet und untersucht wurden, seit Magendie die Zugehörigkeit des Thebaïns zu den Venena tetanica ausgesprochen hat.

Allerdings ist, wie der Augenschein bei unseren Versuchen lehrte, die Reihenfolge der Erscheinungen bei Thebaïnvergiftung nicht vollständig gleich der durch Strychnin oder andere Strychnosalkaloide hervorgerufenen. Die Mehrzahl der bisherigen Beobachter hat diese Unterschiede übersehen, doch machen Einzelne, namentlich Harley (a. a. O.) und Rabuteau[1]) ausdrücklich darauf aufmerksam. Harley betont, dass auch dem Thebaïn etwas von jener narkotischen Wirkung anhafte, welche allen Opiumalkaloiden gemeinsam sei. Die hypnotisirende Action werde jedoch bei niederern Thieren wegen der stark überwiegenden tetanisirenden Action übersehen, obschon auch bei Thieren ein bedeutender Grad von Somnolenz unter dem Einflusse mässiger Dosen des Alkaloids sich geltend mache. Rabuteau bezeichnet als sehr merkwürdig die anästhesirende Nebenwirkung des Thebaïns und erwähnt, dass ein thebaïnisirtes Thier, obgleich vollständig wach, doch ganz unempfindlich gegen äussere Reize sei und dass bei einer Operation, die er bei einem solchen machte, dasselbe sich so passiv verhalten habe, als sei es chloroformirt gewesen. Unsere Versuche bestätigen die Angaben von Rabuteau vollkommen; es kommt nach der subcutanen Injection von salzsaurem Thebaïn zu einem Zustande, in welchem weder tactile Reize (Kneifen der Pfoten und des Schwanzes) noch

1) Compt. rend. LXXIV. 15. Gaz. hebdom. de méd. 17, 19. 1872. Éléments de thérapeutique et de pharmacologie. p. 457. 1872.

thermische (Brennen der Ohren) von dem betreffenden Thiere empfunden werden. Die Versuchsthiere sassen aufrecht und verhielten sich complet still, auch schien die Pupille etwas verengt zu sein. Bei toxischen Dosen tritt nach diesem „state of quietude“, wie Harley das Stadium nennt, der Tetanus ein, der sich in nichts von dem Strychnintetanus unterscheidet. Auch die Harley'sche Angabe muss bestätigt werden, dass diese narkotische Wirkung sich nach Dosen manifestirt, welche nicht tetanisirend wirken. In einem der präliminaren Versuche rief die sonst nicht toxische Menge von 10 Mgrm. per Kilo ausschliesslich den fraglichen Zustand hervor, ohne irgend welche Andeutung von Krampf und war das Thier in einer halben Stunde wieder vollkommen normal. Es fehlt derselbe aber auch nicht bei toxischen und selbst nicht bei letalen Dosen, wie die beiden folgenden Versuche erweisen.

Versuch 1. Kaninchen von 1500 Grm. Schwere. 3 h. 47 m. Subcutaninjection von 30 Mgrm. (somit 20 Mgrm. per Kilo) Thebaïnum hydrochloricum von T. und H. Smith. 3 h. 55 m. Auftreten von Trismus, periodisches Zucken der Halsmuskeln; Krämpfe in den Vorderbeinen. Das Thier ist fast vollständig anästhetisch. 3 h. 57 m. exquisiter tetanischer Anfall von 43 Secunden Dauer, nach dem Anfalle jappende Respiration, 48 in der Minute. 3 h. 59 m. klonische und tonische Krämpfe; 4 h. noch einmal klonische Krämpfe. 4 h. 5 m. nimmt das Thier eine eigenthümliche Position an, indem es unter Ausstreckung aller vier Extremitäten platt auf dem Bauche liegt. In dieser Position sitzt es längere Zeit ruhig, ist aber nach 2 Stunden wieder vollkommen wohl und munter.

Versuch 2. Ein Kaninchen von 1250 Grm. erhält um 4 h. 54 m. 35 Mgrm. Thebaïnum muriaticum (28 Mgrm. per Kilo). Um 4 h. 58 m. ist das Thier vollständig unempfindlich gegen jeden äusseren Reiz (Kneifen in den Schwanz, Drücken der Pfoten, Brennen der Ohren), Pupillen eher verengert als erweitert. 5 h. 3 m. heftiger Tetanus von 1 Minute Dauer. 5 h. 5 m. Tod. Im Momente des Todes erfolgt Relaxation der Muskeln.

Die unmittelbar nach dem Tode vorgenommene Section zeigt bei Eröffnung des Thorax starke Pulsation der Vorhöfe, welche noch 10 Minuten lang kräftig und regelmässig anhält, dann unregelmässig wird, jedoch erst 25 Minuten nach dem Tode vollkommen sistirt. Das Herz ist nur mit dunklem flüssigem Blute gefüllt; die Kranzarterien sind stark injicirt. Lungen von scharlachrother Farbe, mässig blutreich. Leber, Milz und Nieren stark hyperämisch, die kleineren Gefässe der Baucheingeweide ziemlich stark injicirt. Gehirnhäute stärker injicirt als in der Norm; Gehirn und Rückenmark blutarm. An den Injectionsstellen waren makroskopisch keine Veränderungen wahrzunehmen. Schon während der Section wurden die Muskeln steif und nach 15 Minuten war der Rigor mortis deutlich ausgesprochen.

Das Stadium der Sensibilitätsherabsetzung fehlt übrigens auch nicht bei Kaltblütern, wo es freilich an bestimmte Dosen gebunden zu sein scheint. Schon Baxt (a. a. O.) hat auf die Differenz der Wirkung verschiedener Dosen bei Fröschen hingewiesen, bei welchen man nach 2—4 Mgrm. in wenigen Minuten Tetanus ohne besonderes Prodromalstadium auftreten sieht, während 75 Mgrm. zunächst ein Stadium starker Excitation von 1—1½ Minute Dauer, dann nach 3—6 Minuten einen komatösen Zustand, in welchem schwächere Reize gar keine, stärkere nur einfache Zuckungen auslösen, endlich mehrstündiger, dem Strychnismus vollkommen gleicher Tetanus folgt. Das betreffende Phänomen hängt zweifelsohne sowohl bei Warmblütern als bei Kaltblütern von dem Nervencentrum ab. Dass die peripheren sensibeln Nerven nicht afficirt werden, hat Ott[1]) durch directen physiologischen Versuch erwiesen.

Ich habe auf diese Erscheinung namentlich deshalb aufmerksam gemacht, weil sie therapeutische Indicationen des Thebaïns andeutet, welche trotz früheren Hinweises auf dieselben durch Rabuteau den Praktikern meistens entgangen sind. Es ist ein eigenthümliches, aber durch die grössere Massenhaftigkeit des Gehirns wohl erklärbares Factum, dass das Thebaïn beim Menschen auch in relativ grossen Dosen nicht tetanisirend wirkt. Rabuteau nahm 5 Cgrm. und in einem anderen Falle 1 Dcgrm. in Lösung innerlich, ohne etwas anderes als nach der grösseren Dosis eine gewisse rauschähnliche Aufgeregtheit ohne Kopfschmerzen bei Normalbleiben des Pulses und der Respiration und vortrefflichem Vonstattengehen der Digestion und der Harnentleerung zu verspüren. Eine grössere Anzahl bei uns wenig bekannt gewordener Versuche mit Thebaïn an Menschen hat Harley angestellt, in denen die subcutane Injection von 2—12 Cgrm. und die interne Application von 12 Cgrm. Thebaïn niemals Krämpfe oder Steigerung der Reflexerregbarkeit hervorrief. In dem einen Versuche erregte die angeführte interne Gabe von 0,12 constant nach einer halben Stunde Schwindel, welcher ca. 30 Minuten anhielt; einmal kam danach auch geringe Schläfrigkeit vor. Die subcutanen Einspritzungen von 0,02—0,12 Thebaïn betrafen ein an den Gebrauch von hypodermatischen Morphineinspritzungen wegen bestehender Neuralgien gewöhntes Individuum; hierauf folgte schon nach der kleinsten Dosis in 15 Minuten Somnolenz mit Contraction der Pupillen, welche 1¼ Stunde anhielten, wonach sogar ¼ stündlicher Schlaf erfolgte. Bei den grösseren Dosen war die

1) Boston medic. and surgical Journ. p. 401. 1875.

Schläfrigkeit stärker ausgesprochen, und trat nach 0,1 Schlaf von derselben Dauer und der nämlichen Tiefe, wie nach 0,015 Morphin ein. Aehnlich waren die Phänomene auch in anderen Fällen, in welchen, wie auch in den beiden ersterwähnten, gleichzeitig eine Steigerung der Pulsfrequenz und der Respirationszahl constant war. Tiefere Hypnose als Thebaïn bewirkt nach einem weiteren Versuche von Harley eine Combination von Thebaïn mit Atropin, wodurch die Pupillencontraction ausbleibt, während die Athemfrequenz eine noch grössere Steigerung erfährt. In den Fällen von Harley ist des Verhaltens der Sensibilität nicht ausdrücklich gedacht. Nur bei dem an Neuralgie leidenden wiederholt früher mit Morphininjectionen behandelten Patienten wird erwähnt, dass innerhalb des durch ein Dcgrm. Thebaïn bewirkten Schlafes ein neuralgischer Anfall sich einstellte. Viel günstiger waren in dieser Beziehung die von Rabuteau in der Klinik von Sée gesammelten Erfahrungen, wonach das Thebaïnum hydrochloricum subcutan zu 1 Cgrm. oft rascher und dauernder schmerzstillend wirkte als die gleiche Menge des gleichen Morphinsalzes. Auch gibt Rabuteau an, dass in einzelnen Fällen der Schmerz bei Individuen vollständig verschwunden sei, bei welchen Morphininjectionen nur palliative Wirkung gehabt hatten.

Diese französischen und englischen Erfahrungen in Verbindung mit den durch unsere Versuche bestätigten eigenthümlich anästhesirenden Wirkungen bei Thieren lassen es zweckmässig erscheinen, auch in Deutschland die therapeutischen Versuche mit Thebaïn wieder aufzunehmen. Wenn Reissner[1]) von dem Alkaloide keine schlafmachende Wirkung bei Geisteskranken sah, so ist das begreiflich, da bei solchen ja auch Morphin manchmal erfolglos bleibt oder in grossen Mengen gegeben werden muss und nach Harley's Erfahrungen ja erst ein Dcgrm. Thebaïn 15 Mgrm. Morphin entspricht. Es konnten daher auch in den von Eulenburg[2]) angestellten therapeutischen Versuchen, in denen bei Prosopalgie, Ischias oder Diarrhöen 12 Mgrm. bis 4 Cgrm. subcutan injicirt wurden, erhebliche hypnotische Effecte nicht erwartet werden; doch entblieb hier auch der schmerzlindernde Erfolg, der nach Rabuteau schon durch 1 Cgrm. hervorgerufen werden kann. Eulenburg's Präparat war dabei keineswegs ohne physiologischen Effect, denn es rief genau wie Harley's Thebaïn Puls- und Athembeschleunigung, auch Temperaturerhöhung, wie sie Falck und Müller (a. a. O.) an the-

1) Allgemeine Zeitschr. f. Psychiatrie. 1867. S. 74.
2) Hypodermatische Injection. 2. Auflage. S. 206.

baïnisirten Thieren beobachteten, hervor und wirkte auch auf die Pupille, freilich abweichend von dem Harley'schen Präparate, indem es zu mässiger Erweiterung des Sehlochs und träger Reaction an beiden Augen führte. Eine Erklärung bezüglich dieser therapeutischen Differenzen Rabuteau's und Eulenburg's zu geben, dürfte kaum schwierig sein. Es ist ja bekannt genug, dass gerade Neuralgien in sehr verschiedener Weise durch Medicamente beeinflusst werden; ein im Allgemeinen weniger kräftig wirkendes Mittel hat bei einem Individuum bisweilen besseren Erfolg als ein stärkeres. Es ist daher gewiss Unrecht, einem Mittel, das uns bei Neuralgien einmal im Stiche lässt, Unzuverlässigkeit der Wirkung zuzuschreiben oder dasselbe gar als unzulässig zu betrachten; man würde dann Morphin, Atropin, Chloralhydrat, Crotonchloral und wie die schmerzstillenden Mittel sonst heissen mögen, exterminiren müssen. Beim Thebaïn kommt noch ein zweiter Umstand in Betracht, auf welchen hingewiesen werden muss, weil er ein praktisches Interesse besitzt. Wie O. Hesse[1]) angegeben hat, ist Thebaïn sehr empfindlich gegen den Contact mit Säuren und zwar nicht allein gegen concentrirte Salpetersäure und Schwefelsäure, welche letztere es in zwei Neubasen, Thebenin und Thebaïcin, verwandeln, sondern auch bei Einwirkung sehr verdünnter Säuren. Lässt man z. B. die farblose Lösung von Thebaïnum muriaticum in Wasser mit etwas Chlorwasserstoffsäure versetzt nur 24 Stunden lang ruhig stehen, so hat die Flüssigkeit ihre Farbe bereits in Gelb verwandelt und das darin enthaltene Thebaïn ist zum grössten Theile zersetzt. Es stimmt dies mit dem Resultate unserer eigenen Versuche. Vorzüglich schönes Thebaïnum purum, welches ich ebenfalls der Güte der Herren T. und H. Smith verdankte, ergab unter Anwendung überschüssiger Salzsäure eine wässrige Lösung, welche weit weniger intensiv toxisch wirkte als das Thebaïnum muriaticum. Nun hat aber Eulenburg gerade eine solche mit Hülfe überschüssiger Salzsäure verbesserte Lösung benutzt, während Rabuteau das Thebaïnhydrochlorat anwendete, und es dürfte kaum anzunehmen sein, dass in den Versuchen des Ersteren stets eine frisch bereitete Solution zur subcutanen Einspritzung diente. Daraus lässt sich eine minder bedeutende Wirkung in Eulenburg's Versuchen erklären. Es ergibt sich daraus aber auch in zweiter Linie die Nothwendigkeit, überhaupt für den therapeutischen Gebrauch sich nur der wässrigen Lösung des Thebaïnsalzes zu bedienen. Wenn man dies thut, entgeht man auch

1) Annalen der Chemie und Pharmacie. CLIII. 47. 1870.

einer zweiten Inconvenienz, welche die subcutane Injection angesäuerter Thebaïnlösungen mit sich führt. Eulenburg constatirte in seinen Fällen beim Menschen intensives Brennen an der Einstichstelle, welche sich jedoch nicht entzündete. Baxt hat bei seinen oben erwähnten Versuchen an Kaninchen und Meerschweinchen, bei einem Thiere, welches mehrfach subcutan Thebaïn in salzsaurer Lösung bekam, sich grosse Quaddeln um die Stichstelle bilden sehen, die sich später in eine mit Schorfen bedeckte Wunde verwandelte. Wässrige Lösung von chlorwasserstoffsaurem Thebaïn wirkt nicht irritirend und bedingt, wie wir an Kaninchen sahen, welche mehrfach nicht-letale Dosen hypodermatisch erhielten, keine entzündliche Reizung der Einstichstelle.

In Bezug auf die Erscheinungen der Thebaïnvergiftung bei Thieren und in specie beim Kaninchen haben wir den älteren Beobachtungen sonst nicht viel hinzuzufügen. Das von Falck und Müller beschriebene Vergiftungsbild, ebenso die von denselben constatirten Veränderungen post mortem, im Wesentlichen dem Erstickungstode entsprechend, fanden dadurch lediglich ihre Bestätigung. Das Fortpulsiren der Herzvorhöfe unmittelbar nach dem Tode, der frühzeitige Eintritt der Todtenstarre, wie dies in Versuch 2 hervortritt, sind in sämmtlichen Versuchen bemerkt worden, bei denen die Section unmittelbar nach dem Erlöschen der Athmung gemacht wurde. Das Verhalten der Pupille fanden wir so, dass anfangs eine mässige Verengerung, dann im Anfalle eine Erweiterung, hierauf wieder im Falle der Genesung Rückkehr der Pupille zur Norm oder selbst leichte Myose sich einstellte; bei tödtlichem Ausgange dauerte die Mydriasis auch in der Zeit des Scheintodes fort. Aehnlicher Wechsel der Pupillenweite wurde auch früher von Baxt an Fröschen beobachtet.

Versuch 2 beweist, dass ein einziger durch Thebaïn bedingter tetanischer Anfall das Leben eines Kaninchens zu vernichten im Stande ist. Dieser Umstand macht die Angabe zweifelhaft, dass das Gift für Hunde und Katzen gefährlicher sei als für das Kaninchen.

Wenden wir uns nun zu den antidotarischen Versuchen, so haben dieselben wesentlich dasselbe günstige Resultat ergeben, wie solches in den früheren Versuchen von Kröger über den Antagonismus von Chloral und Strychnin erhalten wurde. Mit Thebaïn vergiftete Thiere können durch eine nicht tödtliche, aber tiefen Schlaf herbeiführende, subcutan applicirte Dosis Chloralhydrat gerettet werden und zwar ist das letztere im Stande, das Leben mit der sechsfach minimal letalen Thebaïndosis vergifteter Thiere zu erhalten.

Man hätte a priori annehmen können, dass beim Thebaïn etwas günstigere Resultate als beim Strychnin erhalten würden, weil das Thebaïn eine weit weniger beständige Verbindung als letzteres darstellt und nicht allein ausserhalb des Körpers durch den Einfluss verdünnter Säuren sich zersetzt, sondern auch innerhalb desselben. Es geht dies aus den Untersuchungen von Dragendorff und Schmemann[1]) hervor, wonach das Thebaïn eine wenigstens theilweise offenbare Zersetzung im Thierkörper erfährt, jedoch nicht, wenigstens nicht dauernd in die von O. Hesse bei Spaltung mit Säuren nachgewiesenen Producte Thebaïcin und Thebenin, so dass nur ein Theil des bei Intoxication eingeführten Thebaïns im Magen, Dünndarm und in der Leber, manchmal auch in der Blase und in den Nieren wieder aufgefunden wird und in den Harn keine nachweisbaren Thebaïnmengen übertreten. Es ist indessen zu bedenken, dass die absolute Menge des Thebaïns, welche während der Vergiftung zerstört werden muss, eine beträchtlich grössere ist als die des der Elimination unterliegenden Strychnins und dass während der Chloralnarkose in Folge der Athemverlangsamung die zur Destruction erforderliche Sauerstoffmenge, zumal da dieselbe wohl zum Theil vom Chloral für sich in Anspruch genommen wird, kaum geliefert werden kann. So ist es denn keineswegs befremdend, dass wir bereits bei der siebenfach minimal letalen Dosis des Thebaïns durch die Chloralisation das Leben der Thiere nicht zu erhalten vermochten, ja dass wir bei derartigen und höheren Gaben durch unser antidotarisches Verfahren nicht einmal eine Prolongation des Lebens und ein Hinausschieben des tödtlichen Ausganges in der Weise, wie sie bei analogen Versuchen mit Strychnin hervortritt, erhalten, wie folgender Versuch erweist.

Versuch 8. Kaninchen von 1750 Grm. 2 h. 30 m. subcutane Injection von 4 Dcgrm. Chloral, 3 Dcgrm. Thebaïnum hydrochloricum (7fache minimal letale Dosis) und noch 3 Dcgrm. Chloral. 2 h. 34 m. Tetanus von 63 Secunden Dauer mit starker Pupillenerweiterung. 2 h. 37 m. Tod.

Andererseits gelingt es bei kleineren, z. B. zweifach und dreifach minimal letalen Dosen, mitunter selbst nach vierfacher Dosis letalis minima, hier jedoch keineswegs constant, das Auftreten von Convulsionen voll-

1) Bernhard Schmemann, Beiträge zu dem gerichtlich-chemischen Nachweise des Codeïns, Thebaïns, Papaverins und Narceïns in thierischen Flüssigkeiten und Geweben. Dissertation. Dorpat 1870.

ständig zu verhüten. Fälle dieser Art repräsentiren die beiden folgenden Versuche:

Versuch 4. Kaninchen von 1250 Grm. Schwere. 3 h. 6 m. Zahl der Respiration 160; subcutane Injection von 4 Dcgrm. Chloral, 1 Dcgrm. Thebaïnum muriaticum (dreifache tödtliche Dosis) und 3 Dcgrm. Chloral. 3 h. 15 m. Resp. 90; 3 h. 20 m. R. 70; 3 h. 30 m. R. 48; 3 h. 35 m. R. 36. Die Athemfrequenz hält sich auf dieser Höhe 1½ Stunde; das Thier ist im completen Schlafe und zeigt keine Spur von allgemeinen oder partiellen Krämpfen. 5 h. 6 m. macht es den Versuch sich aufzurichten, fällt aber wieder hin. 5 h. 15 m. R. 54. 6 h. R. 66. Um 6 h. 15 m., also 3 Stunden und 9 Minuten nach der Einführung des Giftes, sitzt das Kaninchen wieder aufrecht und läuft bald nachher wieder im Zimmer umher.

Versuch 5. Kaninchen von 1850 Grm. Schwere. Um 3 Uhr bekommt dasselbe subcutan 4 Dcgrm. Chloral, gleich darauf 2 Dcgrm. salzsaures Thebaïn (mehr als vierfach minimale letale Dosis) und noch 3 Dcgrm. Chloral. 3 h. 6 m. R. 120; 3 h. 12 m. R. 60; 3 h. 15 m. R. 48; 3 h. 30 m. R. 42; Pupillen sehr eng. Die Athemzahl schwankt beinahe 1½ Stunden zwischen 42 und 36 in der Minute. Das Thier schläft ohne jede Zuckung. 5 h. R. 60; 6 h. R. 72. Um 6 h. 30 m., also 3½ Stunde nach der Einführung des Giftes, läuft das Thier wieder im Zimmer umher.

In Hinsicht auf die Theorie der günstigen Effecte des Chlorals bei Thebaïnvergiftung haben wir keinen Grund eine andere als die für die gleiche Action bei Strychninvergiftung auf S. 427 in Band 6 dieses Archivs ausgesprochene und motivirte aufzustellen, wonach es sich mehr um einen indirecten als directen Antagonismus handelt. Schon Versuch 4 und 5 zeigen, dass bei den antidotarischen Versuchen mit Thebaïn gerade wie bei denjenigen mit Strychnin sich constant ein Sinken der Respiration geltend macht. Sowohl beim Thebaïn als beim Strychnin ist nach dem Auftreten von Convulsionen im Chloralschlafe jedesmal eine vorübergehende Zunahme der Athemfrequenz zu beobachten, welche wiederum stetig ansteigt, sobald die Tiefe des Chloralschlafes nachlässt. Der folgende Versuch zeigt auch ein gleiches Verhalten der Temperatur. Wenn bei der Vergiftung mit Thebaïn, wie früher Falck und Müller gezeigt haben, eine Erhöhung der Temperatur bei Thieren constant ist, wie eine solche auch von Eulenburg bei Injection nicht eigentlich toxischer Dosen unter die Haut von Menschen wahrgenommen wurde, so macht sich doch bei der Combination des Thebaïns und Chlorals in der von uns angewendeten Manier diese temperatursteigernde Action des Alkaloids nicht bemerkbar, vielmehr kommt es constant zu einer recht erheblichen Abnahme der Eigen-

wärme. Die ausführliche Mittheilung des folgenden Versuches rechtfertigt sich um so mehr, weil derselbe einen weiteren Parallelismus der Chloral-Strychnin- und der Chloral-Thebaïn-Versuche darthut, dahin nämlich, dass die Abnahme der Temperatur nicht vollständig parallel dem Sinken der Respirationsfrequenz geht, vielmehr die Eigenwärme noch weiter sinkt, wenn die Athmung auch längere Zeit hindurch denselben Stand einnimmt oder selbst Tendenz zum Ansteigen zeigt.

Versuch 6. Kaninchen von 1800 Grm. Vor dem Versuche R. 180, Temperatur 39,5. 2 h. 32 m. Subcutaninjection von 4 Dcgrm. Chloral, $1\frac{1}{2}$ Dcgrm. Thebaïnum muriaticum und noch weiteren 2 Dcgrm. Chloral. 2 h. 45 m. R. 60, T. 39,4; 3 h. R. 60, T. 38,8. Um 3 h. 2 m. tritt ein tetanischer Anfall ein, nach dessen unmittelbarer Beendigung 108 Athemzüge gezählt und eine Temperatur von 39,4° constatirt wurde. Ein um 3 h. 4 m. auftretender tetanischer Anfall macht die Subcutaninjection weiterer 2 Dcgrm. Chloral nothwendig. 3 h. 10 m. R. 90, T. 39,3; 3 h. 20 m. R. 84, T. 38,6; 3 h. 30 m. R. 72, T. 38; 3 h. 40 m. R. 72, T. 37,6; 3 h. 50 m. R. 72, T. 37,3; 4 h. R. 72, T. 36,8. Da Zuckungen auftreten, werden nochmals 3 Cgrm. Chloral subcutan injicirt. 4 h. 10 m. R. 72, T. 36,4; 4 h. 20 m. R. 72, T. 36,0; 4 h. 30 m. R. 72, T. 35,7; 4 h. 40 m. R. 72, T. 35,5; 4 h. 50 m. R. 72, T. 35,3; 5 h. R. 72, T. 35,2; 5 h. 5 m. R. 72, T. 35,0; 5 h. 10 m. R. 72, T. 34,5; 5 h. 40 m. R. 78, T. 34,3; 5 h. 50 m. R. 72, T. 34,2; 6 h. R. 60, T. 34,1; 6 h. 10 m. R. 60, T. 34,0; 6 h. 20 m. R. 60, T. 33,8; 6 h. 30 m. R. 60, T. 33,7; 6 h. 40 m. R. 60, T. 33,5; 6 h. 50 m. R. 60, T. 33,4; 7 h. R. 60, T. 33,4; 7 h. 10 m. R. 60, T. 34,6; 7 h. 30 m. R. 60, T. 34,8; 8 h. R. 60, T. 35,2; 8 h. 30 m. R. 60, T. 35,5; 8 h. 40 m. R. 72, T. 35,7; 9 h. R. 72, T. 36,2; 9 h. 30 m. R. 72, T. 37,0; 9 h. 40 m. R. 84, T. 37,2; 10 h. R. 90, T. 37,5.

Dieser Versuch zeigt indessen nicht nur, dass die Abnahme der Temperatur und Respiration nicht Hand in Hand gehen, sondern auch, dass es sich in gleicher Weise mit dem Ansteigen dieser beiden Functionen verhält, welches, wenn es nicht unmittelbar nach einem Krampfe eintritt, bei der Vergiftung mit beiden tetanisirenden Stoffen die Genesung prognosticirt. In dem mitgetheilten Versuche, in welchem der Schlaf durch die wiederholten nachträglichen Injectionen von Chloral wesentlich länger als gewöhnlich anhielt, trat auch der Wendepunkt exquisit spät auf und manifestirte sich zuerst an der Temperatur und erst einige Minuten darauf an der Respiration. Selbstverständlich wurde bei diesem eigens zur Feststellung der Temperaturverhältnisse angestellten Experimente durch Einhüllen des Thieres in Watte dem Verlust durch Wärmeabgabe an die umgebenden Medien thunlichst vorgebeugt.

Wirkte das Thebaïn beim Menschen auch als Tetanicum, was es wenigstens nach Rabuteau und Harley in der Dosis von 0,1 bis 0,12 beim Erwachsenen nicht thut (nach Bouchut[1]) ertragen sogar Kinder pro die 1 Dcgrm. Thebaïn), so würden wir in dem Chloral ohne Zweifel das vortrefflichste Antidot desselben besitzen, das in den von uns genauer begrenzten Formen der Anwendung, welche wir beim Strychnismus hervorhoben, seine Dienste nicht versagen wird. Die Ueberlegenheit des Chloralhydrats über das Morphin bei Thebaïsmus acutus der Thiere steht bereits experimentell fest, indem Falck und Müller (a. a. O.) durch an Kaninchen angestellte Versuche die Unwirksamkeit des Morphins, das Auftreten der Thebaïnkrämpfe zu verhindern, darthaten; 0,1 salzsaures Thebaïn tödtete bei gleichzeitiger Einspritzung derselben Menge Morphins unter tetanischen Krämpfen in einer relativ kurzen Zeit (7 Minuten) und bei vorheriger Application von 0,1 Morphin brachte sogar 0,05 Thebaïnum muriaticum in 3½ Minuten Tetanus und in 24 Minuten Exitus letalis zu Wege. Seitdem durch die Versuche von Witkowski[2]) der Nachweis geliefert worden ist, dass auch das Morphin die Reflexerregbarkeit erhöht, ist dies letztere negative Resultat leicht erklärlich. Von einem eigentlichen Antagonismus des Thebaïns und Morphins kann eben um so weniger die Rede sein als beide auch gleichzeitig eine herabsetzende Wirkung auf die Gehirnthätigkeit besitzen, wie solche für das Thebaïn in dieser Arbeit dargelegt wurde.

Harley (a. a. O.) wies experimentell nach, dass Atropin die Thebaïnkrämpfe nicht modificirt und beim Menschen zwar die durch medicinale Dosen Thebaïn hervorgerufene Pupillenverengerung aufhebt, dagegen den Schlaf und die Zunahme der Respirationsfrequenz steigert.

Papaverin ist nach Baxt bei Fröschen im Stande, Thebaïnkrämpfe zu verhindern oder doch abzuschwächen und zu verkürzen. In wie weit dies nach den Versuchen an Menschen erst sehr spät narkotisch oder hypnotisch wirkende Alkaloid auch bei Warmblütern eine antitetanische Wirkung besitzt, muss erst durch besondere Versuche nachgewiesen werden.

2. Brucin und Chloral.

Das zu den nun zu erörternden antidotarischen Versuchen mit Chloral benutzte Brucin aus meiner pharmakologischen Sammlung

1) Compt. rend. LXXIV. 20. p. 1289. 1872.
2) Dieses Archiv. Bd. VII. H. 3. S. 247. 1877.

hatte ich vor etwa 12 Jahren von einer hannoverschen Droguenhandlung bezogen und stammte dasselbe nach dem zum Verschlusse des Gefässes dienenden Siegel von Tromsdorff in Erfurt. Ich hatte dasselbe bereits früher zu verschiedenen Versuchen an Thieren benutzt und die zur Herbeiführung des Todes von erwachsenen Kaninchen erforderliche Dosis auf 12 Mgrm. festgestellt.[1]) Es ist eine bekannte Sache, dass das Brucin des Handels kaum jemals als vollkommen reine chemische Substanz zu betrachten ist. Wie die neuest von Liedtke[2]) über das Nebenalkaloid des Strychnins unter von Wittich ausgeführte Arbeit beweist, hat das chemisch reine Brucin sogar eine von dem Hauptalkaloide der Brechnuss abweichende Wirkung, indem es bei Kaltblütern neben einer Steigerung der Reflexerregbarkeit auch nach Art des Curare eine lähmende Wirkung auf die Endigungen der motorischen Nerven äussert und in Folge davon nicht den für Strychnin charakteristischen Tetanus herbeiführt. Versuche mit dem in Frage stehenden Brucin des Handels haben uns davon überzeugt, dass dasselbe auf Frösche tetanisirend wirkte und somit die mitzutheilenden antidotarischen Versuche sich nicht auf chemisch reines Brucin beziehn. Was sie dadurch an theoretischem Interesse einbüssen, gewinnen sie wieder an praktischem, denn ein praktisch-toxikologisches Interesse besitzt nicht das chemisch reine Brucin, sondern das Gemenge, welches das Brucin des Handels darstellt. Die Versuche sind nicht mit analogen Experimenten in Bezug auf das Strychnin zusammenfallend, denn bei exacter Untersuchung unseres Brucins auf chemischem Wege stellte sich heraus, dass dasselbe nahezu vollkommen frei von Strychnin war. Die bei Fröschen beobachteten Convulsionen können somit nicht auf eine Verunreinigung mit Strychnin bezogen werden. Wir sehen uns vielmehr genöthigt, das Vorhandensein einer anderen Strychnosbase, welche tetanisirende Einwirkungen auf Rana temporaria besitzt, in dem von uns benutzten Brucin vorauszusetzen. Ob diese das Igasurin von Desnoix[3]), welchem sein Entdecker eine strychninartige Wirkung und einen zwischen dem des Strychnins und dem des Brucins stehenden Grad der Giftigkeit zuschreibt, ist, muss dahin gestellt bleiben, seit Schützenberger[4]) aus käuflichem Brucin neben wirklichem Brucin und Strychnin nicht weniger als

1) Pflanzenstoffe S. 412.
2) Die physiologische Wirkung des Brucin. Diss. Königsberg 1876.
3) Gaz. des Hôpitaux. 1853. No. 116. Journ. de Pharm. (3) XXV. 202.
4) Ann. Chim. Phys. (3) LIV. 65.

neun verschiedene Basen isolirt haben will, welche bezüglich ihrer Zusammensetzung und ihrer Löslichkeit in Wasser differirten.

Ist in der That das käufliche Brucin ein derartiges Gemenge, so kann man sich nicht darüber wundern, dass die Angaben der einzelnen Autoren in Bezug auf die Wirkungsgrösse des Brucins so erheblich auseinander gehn. Für völlig chemisch reines Brucin sind die Dosenverhältnisse wohl erst in allerneuester Zeit festgestellt worden und sind deshalb auch namentlich die ältesten Angaben über das Verhältniss der Giftigkeit des Brucins zu dem des Strychnins mit Misstrauen aufzunehmen. Diese mussten, da die Präparate entschieden nicht strychninfrei waren, eine viel stärkere Toxicität des Brucins ergeben als neuere Präparate, welche kaum Spuren von Strychnin enthalten. Während Pelletier das Brucin nur 10mal und Andral dasselbe 12mal schwächer als Strychnin fand, gibt schon Magendie eine 24fach geringere Wirkung und neuerdings F. A. Falck[1]) sogar eine 38½mal so schwache an. Man wird diese absteigende Linie noch leichter begreifen können, wenn man hinzunimmt, dass gleichzeitig auch das Strychnin immer reiner dargestellt wurde und dadurch eine absolut grössere Toxicität bekam. Selbstverständlich wird sich auch, da die Zeitdauer der Intoxication mit minimal letalen Brucingaben bei reinem Brucin eine erheblich grössere ist als bei Strychnin, nach Falck sogar im Verhältniss von 49 : 16 steht, dieselbe wesentlich verschieden gestalten, je nachdem das Brucin mehr oder minder mit anderen Strychnosbasen verunreinigt ist. So erklären sich auch die Differenzen, welche das Ergebniss unserer präliminaren Versuche, bei denen übrigens nicht Brucinum nitricum, sondern mit Beihülfe von Chlorwasserstoffsäure dargestellte Lösung von einem Theil Brucin in zehn Theilen Wasser diente, gegenüber der citirten Arbeit von Falck. Während Falck's Brucinnitrat erst zu 23 Mgrm. per Kilo tödtlich wirkte, hatten wir schon Todesfälle durch 4 Mgrm. per Kilo und müssen die minimal letale Dosis zwischen 4 und 5 Mgrm. stellen. Dem entsprechend war auch die Dauer der Vergiftung eine weit kürzere und selbst da, wo nur eine Dosis von 8 Mgrm. Brucin ins Unterhautbindegewebe gebracht wurde, erfolgte der Tod in der auffallend kurzen Zeit von 12 Minuten. F. A. Falck gibt an, dass die grössere Länge der Dauer der Brucinvergiftung wesentlich bedingt werde durch den späten Eintritt der Krämpfe, d. h. von der Zeit der Resorption insofern diese für die zur Hervorrufung des Tetanus erforderliche

1) Vierteljahrschr. f. gerichtl. Medic. 1875. H. 1. S. 78.

grosse Brucinmenge eine weit beträchtlichere als für die minimale letale Strychninmenge sein muss. Wenn man auch erwägt, dass die von Falck und uns erhaltenen Zahlen nicht ohne Weiteres miteinander verglichen werden dürfen, sondern dass Falck's Angabe sich auf das salpetersaure Brucin bezieht = $C_{23}H_{26}N_2O_4NHO_3H_2$, so dass für das reine Brucin sich die minimal letale Dosis auf 18,51 stellen würde, so haben wir noch immer eine 4fache bis 4½fache Toxicität unseres Präparats. Setzt man die Dosis des Strychninnitrats auf 6 Mgrm., so würde die des reinen Alkaloids auf 0,35 sich berechnen und hiernach dem Strychnin als solchen gemäss den Angaben von F. A. Falck die 34½fache Giftigkeit dem Brucin gegenüber zukommen, während unser Brucin nur 8—9mal schwächer war. Da das von uns benutzte Brucin nach Maassgabe der Farbenreactionen und Löslichkeitsverhältnisse nur eine Spur von Strychnin zeigte, die keinen solchen erheblichen modificirenden Einfluss auf die Giftigkeit haben konnte, glauben wir zu dem Schlusse berechtigt zu sein, dass die im Brucin des Handels enthaltenen, noch nicht völlig genau bekannten Strychnosbasen eine sehr erheblich grössere Wirkung als das Brucin zeigen.

Die zur Bestimmung der Toxicität unseres Brucins gemachten Versuche lassen keine Abweichung von der Strychninwirkung erkennen und zeigen namentlich keine Spur von jener Insensibilität, welche wir beim Thebaïn notirt haben. In einer ganz auffälligen Weise fand sich bei Versuchen mit minimal letalen Brucinmengen ausserordentlich lange Persistenz der Vorhofscontractionen, welche in einem der von Fliescher in seiner Dissertation mitgetheilten Experimente sogar 7 Stunden währte, obschon ein Abschluss der äusseren Luft bei einer Zimmertemperatur von 12—16° nicht stattfand. Der Versuch möge hier folgen:

Versuch 7. Albinokaninchen von 1950 Grm. Schwere. 2 h. 30 m. subcutane Injection von 8 Mgrm. Brucin in das Unterhautzellgewebe des Rückens. 2 h. 35 m. convulsivisches Zittern und Trismus. 2 h. 39 m. starkes Zusammenfahren; heftiger tetanischer Anfall von mehr als 1 Minute Dauer. 2 h. 41 m. das Thier macht vergebliche Versuche sich aufzurichten. 2 h. 43 m. erneuter Tetanus mit tödtlichem Ausgange. Bei der sofort vorgenommenen Section machen sich rhythmische Contractionen des Herzens in auffallender Weise geltend, welche noch bis Abends 9½ Uhr, also nahezu noch 7 Stunden nach dem Tode beobachtet werden.

Eine analoge Hemmung des Absterbens des Herzmuskels ist schon lange bezüglich der arsenigen Säure durch Cunze[1]) beob-

1) Zeitschr. f. ration. Pathologie (3) XXVIII. 33. 1866.

achtet worden und neuerdings hat Jaffé[1]) die Persistenz der Contractionen des rechten Vorhofs auffallend lange nach plötzlichem asphyktischem Tode durch Diazobenzol bezeichnet, wobei er die Wirkung auf die gährungshemmende Action der aus letzterem im Organismus abgespaltenen Carbolsäure bezieht. Jaffé hebt hervor, dass sie auch dem Strychnin zukomme; doch habe ich sie bei meinen zahlreichen Strychninversuchen niemals in so ausgeprägter Weise wahrgenommen wie nach dem Brucin. Das Pulsiren betraf dabei keineswegs den rechten Vorhof allein, sondern machte sich anfangs auch an den Ventrikeln, wo es zuerst aufhörte und am linken Vorhofe, schliesslich allerdings nur am rechten geltend.

Was die Resultate der antidotarischen Versuche betrifft, so sind dieselben nahezu identisch mit den beim Strychnin und Thebain erhaltenen. In 4 Versuchen, in denen die einfache oder doppelte letale Dosis Brucin subcutan applicirt wurde, gelang es, durch Chloral jede Spur krampfhafter Erscheinungen zu beseitigen. Zwei dieser Versuche mögen hier folgen:

Versuch 8. Albinokaninchen von 1850 Grm. 2 h. 52 m. beträgt die Zahl der Athemzüge 180 in der Minute. Nach Injection von 6 Dgrm. Chloral erhält das Thier 8 Mgrm. Brucin und 4 Dcgrm. Chloral. 3 h. 20 m. R. 42; 3 h. 25 m. R. 36; 4 h. R. 36; 5 h. R. 42; 6 h. R. 48. Zu dieser Zeit richtet das Thier zuerst den Kopf auf. 7 h. R. 72. Das Thier ist wieder munter.

Versuch 9. Kaninchen von 1700 Grm. 2 h. 45 m. Injection von 6 Dcgrm. Chloral. 3 h. Injection von 13,5 Mgrm. Brucin und 3 Dcgrm. Chloral. 3 h. 15 m. R. 48; 3 h. 30 m. R. 36. Das Thier schläft noch 3½ Stunden, während welcher Zeit es abwechselnd zwischen 36 und 42 Athemzügen in der Minute hat. 7 h. 15 m. R. 48; 7 h. 30 m. R. 60.

Eigenthümlich ist der Contrast, welchen in diesen Versuchen die herabgesetzte Athemfrequenz gegenüber der Steigerung zeigt, welche toxische, aber nicht letale Dosen Brucin regelmässig hervorbringen. Einen Beleg dafür gibt das folgende Experiment:

Versuch 10. Kaninchen von 1300 Grm. 3 h. 45 m. R. 150. Injection von 4 Mgrm. Brucin unter die Rückenhaut. 3 h. 50 m. R. 164; Ohren injicirt; Pupillen erweitert. 3 h. 55 m. R. 180; Auftreten tetanischer Convulsionen. 4. h. R. 180. Auf dieser Höhe erhält sich die Athemzahl bis gegen 5 Uhr; dann sinkt sie auf den ursprünglichen Stand und das Thier ist wieder gesund und munter.

Bei höheren Brucindosen kann man auf das Ausbleiben der Convulsionen nicht mit Sicherheit rechnen. Schon bei dreifach minimal letaler Dosis ist das Auftreten tetanischen Krampfes Regel. Bei subcutaner Injection noch grösserer Mengen wird zwar in glei-

1) Berl. klin. Wochenschr. No. 2. S. 21. 1875.

cher Weise wie dies auch früher von uns beim Strychnin beobachtet wurde, die Intensität der Krampfanfälle manchmal abgeschwächt oder denselben das Gepräge einer einfachen Zuckung oder klonischer Convulsionen gegeben. In anderen Fällen kommt es dagegen zu heftigen tetanischen Anfällen im Chloralschlafe, oft anscheinend so intensiv und von so langer Dauer, dass man nach Beendigung des Anfalls den Exitus letalis mit Sicherheit erwarten zu müssen glaubt und doch erfolgte bei nicht zu enormen Dosen complete Erholung und Wiederherstellung der Versuchsthiere. Mit der Steigerung der zugeführten Brucinmengen wächst natürlich die Gefahr; denn wenn man auch vermittelst der ersten Chloraldosen das Eintreten eines gefährlichen tetanischen Paroxysmus verhütet, so kommt doch eine Zeit, in welcher das Chloral in Folge von Destruction oder Elimination nicht mehr hinreichend tiefe Hypnose erhält, um den Reflextetanus verhüten zu können, und so sehen wir denn in einzelnen Versuchen erst mehrere Stunden nach der Einführung des Venenum tetanicum den ersten wirklichen tetanischen Krampf. Es ist möglich, dass dieser, besonders wenn kolossale Dosen Brucin applicirt wurden, zum Erstickungstode führt, aber Regel ist dies nicht, meist kommt es wieder spontan zu regulärer Athmung und wenn dieselbe häsitirt, so kann man durch methodische Compression des Abdomens oder durch angemessenes Drücken des Thorax die Athmung wieder in kürzester Frist in besten Gang bringen, ein Umstand, welcher schon früher[1]) hervorgehoben wurde, um den Strychnintod als einen rein mechanischen Erstickungstod darzuthun. Man sieht sich veranlasst, in solchen Fällen von Neuem Chloral einzuspritzen, um dem Krampfe entgegen zu treten. Aber wie dies schon früher beim Strychnin gezeigt wurde, man geräth dadurch in eine vielleicht noch grössere Gefahr, nämlich die minimal letale Dosis des Chloral zu überschreiten, welcher das eingeführte Brucin eben so wenig antagonistisch entgegenwirkt wie das Strychnin. Hier wird dann zwar wohl das Leben prolongirt und das in einer ansehnlichen Weise, oder der Exitus letalis bleibt nicht aus, das Versuchsthier stirbt den Tod durch Choral. Ich will hier einen solchen Fall anfügen, in welchem die minimal letale Chloralgabe nur sehr unerheblich überschritten wurde und schliesslich das Thier dem Chloral zum Opfer fiel, trotzdem dasselbe nach Injection von mehr als sechsfach minimal letaler Dosis Brucin 3 Stunden hindurch jede Spur von Zuckung und nach weiteren 3 Stunden jeden tetanischen

---

1) Th. Husemann, Studien über Krampfgifte. Dieses Archiv. VIII. S. 131.

Anfall verhindert hatte. Wäre überhaupt kein Chloral in Anwendung gebracht, so wäre der Tod zweifelsohne in nicht der Hälfte der Zahl der Minuten erfolgt, welche er jetzt Stunden dauerte.

Versuch 11. Kaninchen von 1800 Grm. bekommt 2 h. 40 m. 6 Dcgrm. Chloral, dann als Schläfrigkeit sich zeigte 44 Mgrm. Brucin und 4 Dcgrm. Chloral. 2 h. 50 m. R. 36; 3 h. R. 36; 4 h. R. 36; 4 h. 15 m. R. 42; 5 h. R. 42. Um 5 h. 30 m. treten leichte Zuckungen auf, wonach um der Entwicklung weiterer Krämpfe entgegen zu wirken, eine Injection von 2 Dcgrm. Chloral gemacht wird. 5 h. 40 m. R. 36; 6 h. 5 m. leichte klonische Zuckungen. 6 h. 30 m. R. 36; 6 h. 50 m. klonische Krämpfe. 7 h. 30 m. R. 36; 7 h. 54 m. etwas stärkere klonische Krämpfe. 8 h. R. 36; 8 h. 28 m. erster tetanischer Anfall von 38 Secunden Dauer. 8 h. 30 m. R. 42; 9 h. R. 42; 9 h. 5 m. zweiter tetanischer Anfall, welchem um 9 h. 35 m. ein dritter folgt. 10 h. R. 48; 10 h. 15 m. R. 48. Das Thier erhält, da der Versuch wegen der vorgerückten Zeit abgebrochen werden muss, noch 2 Dcgrm. Chloral und wird in Watte eingehüllt. Am folgenden Morgen ist die Respiration ausserordentlich niedrig. 7 h. 45 m. Tod. Die am folgenden Tage angestellte Section ergab: Lungen wenig collabirt, sehr blutreich, beim Einschnitte knisternd, bei Druck viel blutigen Schaum auf die Schnittfläche ergiessend; Ränder und Oberfläche leicht emphysematös. Herz total mit Blut, theils flüssigem, theils geronnenem gefüllt, Herzmuskel schlaff. Leber ziemlich blutreich; Nieren und Milz stark hyperämisch; Harnblase mit stark sedimentirendem Urin gefüllt. Gehirn und Häute blutleer, Seitenventrikel sehr blass; Tela choroidea schwach röthlich gefärbt.

Der Chloraltod ergibt sich in diesem Versuche auch aus dem ödematösen Zustande der Lunge, auf welchen, als auf ein fast constantes oder doch überaus häufig vorkommendes Symptom beim Chloralismus schon bei den antagonistischen Versuchen mit Chloral und Strychnin hingewiesen wurde. Ich reihe hier einen Fall von letaler Brucinvergiftung mit nicht anderthalbfach tödtlicher Dosis an, um die Divergenzen des Verlaufes und des Sectionsbefundes zu charakterisiren.

Versuch 12. Kaninchen von 1800 Grm. 5 h. 22 m. R. 180; Injection von 14 Mgrm. Brucin unter die Haut des Rückens. 5 h. 27 m. R. über 200; Ohrmuschel injicirt, Pupillen weit. 5 h. 30 m. Trismus. 5 h. 34 m. Opisthotonus und heftige tetanische Convulsionen. 5 h. 36 m. zweiter tetanischer Anfall, starke Athemnoth; luftschnappende Bewegung; Tod. Beim Eröffnen des Thorax sofort nach dem Tode pulsirt das Herz noch; Ventrikel und Vorhöfe mit Blut gefüllt. Lungen collabirt und contrahirt, von äusserst blassem Aussehen; beim Einschnitt kein Knistern, auch tritt kein schaumiges Blut auf die Schnittfläche; im Wasser sinken dieselben langsam unter. Leber, Milz und Nieren dunkel gefärbt, hyperämisch. Hirnhäute mässig injicirt; Gehirn von normaler Blutfülle.

Wenn wir eine Grenze suchen, bei welcher noch lebensrettende Wirkung bei den mit dem fraglichen Brucin vergifteten Kaninchen

und der Chloralbehandlung mit Sicherheit erwartet werden kann, so scheint dieselbe auf die 6—7fach minimal letale Brucinmenge festgestellt werden zu müssen; darüber hinaus werden die Chancen der Wiederherstellung ungünstiger und es kommt in der Regel nur zur Prolongation des Lebens, nicht zu dessen Erhaltung. In dieser Beziehung gelten somit für das käufliche Brucin dieselben Verhältnisse wie Strychnin und Thebaïn. Ich lasse hier noch zwei Fälle folgen, in denen sehr erhebliche Quantitäten Brucin unter Chloralbehandlung überstanden wurden.

Versuch 13. Kaninchen von 2100 Grm. 2 h. 20 m. 6 Dcgrm. Chloral subcutan injicirt. 2 h. 40 m. 42 Mgrm. Brucin (fünffach tödtliche Gabe) und 3 Dcgrm. Chloral. 2 h. 50 m. R. 48; 2 h. 58 m. leichter Tetanus von 18 Secunden Dauer. 3 h. R. 16; 3 h. 10 m. R. 48; 3 h. 16 m. klonische Zuckungen. 3 h. 30 m. R. 48; 3 h. 58 m. heftiger Tetanus von 54 Secunden Dauer. 4 h. R. 72; das Thier bekommt noch einmal 2 Dcgrm. Chloral subcutan. 4 h. 10 m. R. 54; 4 h. 50 m. tetanischer Anfall von 30 Secunden Dauer. 4 h. 55 m. R. 60; 5 h. R. 48; 5 h. 4 m. leichter Tetanus von 15 Secunden. 5 h. 10 m. Tetanus von 1 Minute Dauer; 5 h. 15 m. R. 78; 5 h. 30 m. R. 54; 5 h. 53 m. Tetanus von 27 Secunden. Nach einem weiteren, um 6 h. eintretenden tetanischen Anfalle werden wiederum 2 Dcgrm. Chloral eingespritzt. 6 h. 15 m. R. 48; 6 h. 21 m. tonische und klonische Krämpfe; 6 h. 30 m. R. 48; 6 h. 58 m. tonischer Krampf von kurzer Dauer. 7 h. 30 m. R. 72. Das Thier richtet sich mit den Vorderbeinen wieder auf, während die Hinterbeine noch ausgestreckt daliegen. 8 h. auch die Hinterbeine werden angezogen, doch ist das Thier noch etwas apathisch. 8 h. 30 m. R. 90. Verhalten vollkommen normal.

Versuch 14. Ein Kaninchen von 2250 Grm. erhält um 2 h. 20 m. subcutan 8 Dcgrm. Chloral, darauf um 2 h. 35 m. 70 Mgrm. Brucin (7fach tödtliche Dosis) und 4 Dcgrm. Chloral. 2 h. 40 m. das Thier schläft. 2 h. 52 m. kurzer Tetanus von 22 Secunden. 2 h. 54 m. zweiter Anfall von 28 Secunden Dauer; unmittelbar darauf R. 90; 3 h. R. 60; 3 h. 40 m. dritter tetanischer Anfall von 38 Secunden Dauer. 3 h. 50 m. R. 60; 4 h. 30 m. R. 50; 4 h. 43 m. vierter tetanischer Anfall von 45 Secunden Dauer; 4 h. 45 m. R. 84; 5 h. R. 60; 5 h. 27 m. fünfter Tetanus, 55 Secunden anhaltend; 5 h. 43 m. sechster Tetanus von 1 Minute; 5 h. 50 m. R. 72. Es werden noch 2 Dcgrm. Chloral gegeben. 6 h. R. 60; 6 h. 13 m. siebenter Anfall von 20 Secunden Dauer. 6 h. 49 m. klonische Krämpfe. 6 h. 55 m. das Thier setzt sich auf die Vorderfüsse; Hinterbeine ausgestreckt. 7 h. 18 m. achter tetanischer Anfall; das Thier stürzt dabei wieder auf die Seite und bleibt 4 Minuten liegen, dann richtet es sich wieder auf, wobei die Hinterbeine noch nach hinten ausgestreckt liegen bleiben. 7 h. 40 m. Hinterbeine angezogen, das Thier sitzt auf allen Vieren ruhig. 8 h. 25 m. das Thier läuft durchs Zimmer.

In dem letzten Versuche ist von besonderem Interesse, dass das Versuchsthier auch denjenigen Anfall, welchen es nach bereits ver-

schwundenem Schlafe 5 Stunden nach der Vergiftung mit der 7 fach letalen Dosis Brucin bekam, mit der nämlichen Leichtigkeit überwindet wie die sieben vorher im Chloralschlaf überstandenen Paroxysmen. Beide Experimente zeigen in prägnanter Weise das bei den Strychnin-Chloral-Versuchen constant beobachtete Wiederansteigen der Respirationsfrequenz nach den im Chloralschlafe erlittenen tetanischen Paroxysmen.

Das Gesammtresultat unserer Brucinversuche lässt die Anwendung des Chlorals in der von uns für die Behandlung der Strychninvergiftung angegebenen Weise auch bei Vergiftungsfällen mit käuflichem Brucin und brucinhaltigen Droguen, insbesondere der falschen Angosturarinde rationell erscheinen, um so mehr als ich schon früher darlegte, dass die Beschaffenheit der tetanischen Paroxysmen beim Menschen und bei Resistenz des letzteren wider dieselben weit günstigere Chancen als beim Kaninchen, eben so wohl für Strychnin wie für das als Brucin bezeichnete käufliche Gemenge von Strychnosbasen bei Anwendung toxischer Dosen bedinge. Dass das Brucin als weniger bekanntes und therapeutisch fast vollständig obsoletes (die medicinische Literatur enthält seit 1851 keinen auf die Verwendung von Brucin in Krankheitszuständen bezüglichen Artikel) Medicament für die Toxikologie der Gegenwart nur eine geringe praktische Bedeutung besitzt, braucht nicht hervorgehoben zu werden.

3. Calabarin und Chloralhydrat.

Nach den Versuchen, welche **Harnack** und **Witkowski**[1]) mit dem von ihnen entdeckten und als Calabarin bezeichneten Nebenalkaloide der Calabarbohne, welches sich durch seine Unlöslichkeit in Aether charakterisirt, an Fröschen anstellten durften wir erwarten, in diesem Körper ein tetanisirendes Gift, welches in das Bereich unserer antidotarischen Versuche fiel, zu besitzen. Da uns durch die Liberalität des Hrn. E. **Merck** in Darmstadt ein als Calabarinum purum bezeichnetes Präparat zu Gebote stand, prüften wir dieses auf seine Toxicität und hinsichtlich des Verhaltens der letzteren zum Chloralhydrat. Das betreffende Calabarin enthielt nun aber entschieden, wie die dunkelrothe Färbung desselben auswies, Rubreserin und wurde deshalb zur Entfernung desselben und in der gleichzeitigen Absicht, etwa darin vorhandenes Physostigmin zu entfernen, vorher mit Aether wiederholt behandelt. Es musste dabei, wie bemerkt, da das Calabarin in Aether vollkommen unlöslich ist, in welchem sich

1) Dieses Archiv. Bd. V. H. 6. S. 401.

Physostigmin leicht löst, ein wirklich reines Calabarin zurückbleiben. Das auf diese Weise gereinigte Präparat wurde in wässriger Lösung (1 : 30) an Rana temporaria geprüft, doch ergab sich uns keineswegs ein ausgeprägter tetanischer Krampf, wie ihn die Angaben von Harnack und Witkowski vermuthen liessen. Das Vergiftungsbild begann mit Steigerung der Reflexerregbarkeit, aber es folgte diesem Zustande bei Injection von 3—5 Mgrm. unter die Rückenhaut sehr rasch ein paralytischer Zustand, welchem die Thiere erlagen. Bei sehr kleinen Dosen erfolgte Steigerung der Reflexerregbarkeit und keine Lähmung, aber auch kein eigentlicher Tetanus. Die von uns benutzten Thiere waren Winterfrösche (die Versuche waren im Winter 1877 angestellt); möglicherweise geben die reizbareren Sommerfrösche ein besseres Resultat. Ein ganz anderes Bild aber sehen wir an Versuchen mit Kaninchen. Schon nach subcutaner Injection von 6 — 10 Mgrm. Calabarin wurden dieselben bald unruhig, stürzten mehrmals auf und ab durchs Zimmer, die Zahl der Respirationen stieg, die Thiere bekamen Zittern und nahmen die verschiedenartigsten Positionen ein. Bei Application von 20 Mgrm. per Kilo trat nach 5 Minuten Unruhe und Zittern ein, nach 10 Minuten entstanden allgemeine klonische Convulsionen, Krämpfe der Gesichts- und Kaumuskeln, mit gleichzeitig gesteigerter hochgradiger Speichelabsonderung, dann klonische Convulsionen der Extremitätenmuskeln, besonders in Form von Schwimmbewegungen, dazu krampfhaftes Vorwärtsstürzen durch das ganze Versuchslocal, Abgang von Harn und wässrigem Stuhl. Die Respiration, welche anfangs ganz bedeutend in die Höhe ging, sank später, und unter stetigem Fallen ihrer Frequenz erfolgte der Tod $1/2$ Stunde nach der Injection. Eine directe Beeinflussung der Herzaction konnte nicht erkannt werden. Der Tod erfolgte in einem Zustand von Lähmung, wobei das Thier die Seitenlage einnimmt; terminale Convulsionen wurden in keinem Versuche beobachtet.

Die Wirkung des Calabarins erscheint hiernach keineswegs als eine einfach tetanisirende, sondern als eine complicirte, in manchen Punkten (Speichelfluss, Beschleunigung der Peristaltik, Wirkung auf das Respirationscentrum) dem Physostigmin nahe verwandte. Die krampfhaften Erscheinungen haben eine weit grössere Aehnlichkeit mit den durch die Hirnkrampfgifte bedingten und würden wir kein Bedenken tragen, nach Maassgabe unserer Versuche an Kaninchen das Calabarin zur Gruppe des Pikrotoxin zu stellen, dessen eigenthümlichen Symptomencomplex bei Fröschen es freilich nicht erzeugt.

Bei der intensiven Wirkung des Calabarins auf das Respira-

tionscentrum und bei der raschen Erschöpfung desselben nach vorausgehender hochgradiger Erregung war von der Anwendung des Chlorals als Antidot wenig zu erwarten, vielmehr zu fürchten, dass die herabsetzende Wirkung des Chlorals auf das Athemcentrum sich mit derjenigen des Calabarins summiren und den Exitus letalis beschleunigen würden. Als minimale Dosis des Calabarins beim Kaninchen wurden 20 Mgrm. beim Kilo ermittelt, da drei Thiere bei diesem Verhältnisse des Gifts zur Körpermenge in der angegebenen Frist verendeten. Es wurde nun allerdings bei dieser Dosis in einem Versuche unter Anwendung von Chloral das Leben erhalten; ja es traten in demselben keine Convulsionen auf, während die Respiration im Laufe der Vergiftung auf einen tieferen Stand gebracht wurde, als derjenige ist, bei welchem mit hohen Chloralgaben vergiftete Thiere sich wieder zu erholen pflegen. Hier das Experiment:

Versuch 15. Kaninchen von 2000 Grm. Schwere. 4 h. 5 m. subcutane Injection von 6 Dcgrm. Chloral und 10 Minuten später von 40 Mgrm. Calabarin. 4 h. 30 m. R. 120; 4 h. 40 m. R. 120; 4 h. 50 m. R. 90; 5 h. 30 m. R. 60; 6 h. 30 m. R. 36; 7 h. 30 m. R. 24; 8 h. 30 m. R. 36; 9 h. das Thier richtet sich wieder auf.

Da schon bei einer Dosis von 22—24 Mgrm. Calabarin per Kilo Chloral nicht nur nicht mehr lebensrettend wirkte, sondern auch weder den Exitus letalis hinausschob noch das Auftreten klonischer Convulsionen verhütete, ist der antidotarische Werth des Chlorals bei Calabarinvergiftung nicht gross.

Wenn das Calabarin der Gruppe des Pikrotoxins als Gift beizuzählen ist, so müssen die einzelnen Glieder dieser Gruppe ein sehr verschiedenes Verhalten gegen das Chloral zeigen. Der Verlauf der Vergiftung mit Pikrotoxin selbst wird nach den in dieser Beziehung übereinstimmenden Versuchen von Crichton Browne[1]) und von Amagat[2]) weit günstiger beeinflusst und zwar so, dass die Chloralbehandlung beim Pikrotoxinismus kaum weniger leistet als beim Strychnismus und dem durch Brucin oder Thebaïn hervorgerufenen Tetanus. Crichton Browne vermochte durch grosse, aber nicht letale Dosen Chloral Kaninchen und Meerschweinchen nach der fünffach minimal letalen Dose zu retten und erzielte bei grösseren Pikrotoxinmengen eine Prolongation des Lebens um das 8fache der gewöhnlichen Dauer der Pikrotoxinvergiftung. Ist hiernach die Dosis des Pikrotoxins, welche durch Chloralhydrat paralysirt werden kann, eine etwas ge-

1) British medic. Journ. 1875. March 27., April 3., 10., 17., 24. p. 409, 442, 476, 506, 540. 1875.

2) Journ. de Thérap. 14. p. 543. 1876.

ringere als bei den bereits besprochenen Venena tetanica, wo die Grenze der Lebensrettung bei dem 6—7 fachen der minimal letalen Gabe liegt; und ist ferner bei höheren Dosen des tetanisirenden Gifts die Dauer der Lebensverlängerung eine fast 10 mal so grosse wie beim Pikrotoxin, so hat das Chloralhydrat als Antidot der Pikrotoxinvergiftung doch den entschiedenen Vorzug, dass die Lebensrettung noch gelingt, wenn das Chloral verhältnissmässig spät und selbst schon nach dem Eingetretensein mehrerer Krampfparoxysmen applicirt wird. Die Versuche von Amagat bestätigen nicht allein die Angaben von Crichton Browne vollständig, sondern zeigen sogar, dass bei Anwendung der fünffach letalen Dosis die Möglichkeit vorliegt, die Pikrotoxinkrämpfe vollkommen durch Chloral zu unterdrücken, was bei einer gleich hohen Dosis Strychnin oder Thebaïn nach Ausweis unserer zahlreichen Versuche zu den Unmöglichkeiten gehört. Auch bei nachträglicher Einführung des Chlorals gelang die Lebensrettung der Thiere bei fünffach letaler Pikrotoxindosis.

Ein zweites Hirnkrampfgift, bei dem das Chloralhydrat antidotarisch versucht wurde, das Santonin, bietet so weit dies aus den bis jetzt darüber vorliegenden Versuchen von Binz und Becker[1]) geschlossen werden kann, ein minder günstiges Verhalten als das Pikrotoxin. Die Versuche sind nicht mit Santonin, sondern mit santonsaurem Natron, welches wegen seiner grösseren Löslichkeit in Folge der dadurch bedingten leichteren Resorbirbarkeit zwar ein frühzeitigeres Erscheinen der Symptome, aber auch wegen der damit verbundenen leichteren Ausscheidung eine raschere Beendigung der Intoxication erwarten lässt, angestellt. Es ist zu bedauern, dass bei derselben nicht eine genaue Feststellung der Dosis letalis minima stattgefunden hat und dass in Folge davon nicht mit Bestimmtheit angegeben werden kann, das wievielfache einer minimal letalen Menge Santonin ein Kaninchen unter angemessener Chloralbehandlung ertragen kann. Mit Bestimmtheit erfahren wir aus diesen Versuchen nur, dass die von Amagat für das Pikrotoxin constatirte günstige Wirkung gleichzeitiger Subcutaninjection von Chloralhydrat für das santonsaure Natron nicht gilt und dass Lebensrettung überhaupt nur erzielt wurde, nachdem das Versuchsthier bereits durch das Chloralhydrat vorher in Schlaf gebracht worden war, in welchem Falle dann allerdings auch des Auftretens der Convulsionen keine Erwähnung geschieht. Letzteres verdient um so mehr Beachtung als

1) Dieses Archiv. Bd. VI. H. 5 u. 6. S. 300. 1877.

in den betreffenden Versuchen verhältnissmässig geringe Chloralmengen in Anwendung kommen und es dürfte sich fragen, ob man nicht einzelne Versuchsthiere bei einer höheren Chloraldose hätte retten können. Jedenfalls lassen sich die Experimente nicht gut den Pikrotoxinversuchen von Crichton Browne und Amagat parallelisiren und bedürfen der Wiederholung.

Aus dem Vorhergesagten ergibt sich, dass es von einigem Interesse ist, noch andere Hirnkrampfgifte in Bezug auf das Verhalten der damit bewirkten Intoxication gegenüber dem Chloralhydrat genauer zu untersuchen.

4. Codeïn und Chloralhydrat.

Nächst dem Pikrotoxin und Santonin verdient unter den Hirnkrampfgiften besonders das Codeïn Berücksichtigung, weil dies Opiumalkaloid eine therapeutisch benutzte Substanz darstellt, welche sogar gewiss zur grossen Verwunderung vieler Fachgenossen Aufnahme in die Pharmakopoe des deutschen Reiches gefunden hat. Durch die Verwendung des Codeïns als Medicament ist natürlich die Möglichkeit des Vorkommens von Vergiftungsfällen beim Menschen gegeben und es liegt in der That ein solcher Vergiftungsfall aus England, welchen Myrtle[1]) bei einem Diabetiker beobachtete, vor. Dieser Fall hat dadurch einiges Interesse, dass er bei dem Codeïn ähnliche Differenzen des toxischen Verhaltens beim Menschen voraussetzen lässt, wie sie eben bezüglich des Thebaïns den verschiedensten Thieren gegenüber hervorgehoben wurden, nämlich so dass die narkotischen Phänomene die spasmodischen verdrängen. Der betreffende Kranke, welcher einen Bolus erhalten hatte, in welchem 4 Gran (0,24) Codeïn neben $^1/_{20}$ Gran Strychnin enthalten war, wurde etwa 30 Minuten nach dem Einnehmen ausserordentlich lustig, zeigte nach 2 Stunden Schwindel, Sprachlosigkeit und einmaliges Erbrechen und bekam nach 2 weiteren Stunden heftigen Collaps bei starker Pupillenverengerung, welcher die Anwendung von Excitantien nothwendig machte, worauf nach eingetretenem Erbrechen Schlaf erfolgte; dagegen litt in der folgenden Nacht der Kranke an Schlaflosigkeit und Delirien und am folgenden Morgen an Mattigkeit. Dass die Dosis in diesem Falle eine sehr gewagte war, braucht nicht betont zu werden; dieselbe beträgt das 4—5fache der von der deutschen Pharmakopoe zugelassenen Maximaldose (0,05), welche, wie ein späterer therapeutischer Versuch auswies, auf den fraglichen Patienten ebenfalls noch toxisch wirkte.

1) Brit. med. Journ. April 11. 1874. p. 478.

Im Gegensatz zu diesem eigenthümlichen Vergiftungsbilde bei Myrtle's Patienten stehen die unverkennbaren, für die Abtheilung der Hirnkrampfgifte charakteristischen Krämpfe und der Wechsel derselben mit einem Zustande von Sopor und Koma bei Warm- und Kaltblütern, Erscheinungen so unverkennbar, dass schon der älteste Experimentator mit Codeïn, Kunkel [1]), das Gift als ein auf die Nervencentra stark reizendes bezeichnet. Diese spastischen Phänomene sind später von C. Ph. Falck und O. Wachs [2]) genauer studirt und mit dem durch Pikrotoxin hervorgebrachten Krampfe parallelisirt worden. In ganz analoger Weise scheinen bisweilen auch Kinder von zu grossen Dosen Codeïn afficirt werden zu können, was keineswegs auffallend erscheint, wenn wir bedenken, wie selbst Gifte, welche sonst keine Krämpfe erregen, wie selbst Phosphor, im kindlichen Lebensalter mit Convulsionen verlaufende Intoxicationen erzeugen. In Bezug auf das Codeïn erwähnt Bouchut [3]) das Vorkommen von Krämpfen als seltene Nebenerscheinung.

Das von uns benutzte Codeïn war theilweise aus der hiesigen Rathsapotheke, theilweise aus der Universitätsapotheke bezogen und wurde unter Beihülfe von Salzsäure in destillirtem Wasser gelöst als 5procentige Solution subcutan applicirt. Das gesammte Vergiftungsbild entsprach genau den Angaben von Falck und Wach's und will ich nur auf einen Punkt aufmerksam machen, welcher nicht von den bisherigen Autoren über Codeïn angegeben ist, im Uebrigen aber freilich nur eine Bestätigung einer von Crichton Browne bei seinen Experimenten mit Pikrotoxin gemachten Beobachtung bildet. Die eigenthümlichen Krämpfe betreffen in der Regel zuerst Muskeln am Kopfe und zwar manifestiren sich die Muskelbewegungen zunächst am Ohre, dann folgen Bewegungen der Augenlider, des Mundes und der Vorderpfoten, hierauf Krampf der Hinterbeine und schliesslich allgemeine Convulsionen. Es ist diese Reihenfolge besonders gut bei kleinen Dosen zu beobachten, bei grösseren folgen sie oft so rasch auf einander, dass sie nicht gut auseinander zu halten sind. Crichton Browne hat aus dieser Reihenfolge der Phänomene geschlossen, dass vor dem in der Medulla oblongata belegenen Krampfcentrum auch in mehr nach vorn gelegenen Partien gewisse Centren durch das Pikrotoxin gereizt würden, welche im Gebiete der mittleren Hirnarterien liegen und zwar in vorderster

1) Journ. de Chim. med. XI. 223. 1833.

2) Das Codeïn. Marb. 1868. Deutsche Klinik. 1870. 25—31, 33, 34. 1871. 2—15.

3) Bull. gen. de Therap. Avril 15. und 30. p. 289 u. 337. 1872.

Reihe eine Stelle an der unteren Seite der Frontallappen des Grosshirns, deren Irritation Bewegung des Kopfes und der Ohren veranlasst, in zweiter Linie die Umgebung dieser Stelle, deren Reizung die übrigen Bewegungen am Kopfe und an den Vorderpfoten veranlasst, in dritter eine entfernte Partie an den letzten Verzweigungen der Arterie, von der die Bewegungen der Hinterbeine ausgehen, afficirt werden, während nun erst die Corpora quadrigemina (Opisthotonus), das Kleinhirn (Nystagmus) und schliesslich die Medulla oblongata ergriffen werden. Es ist uns nicht unwahrscheinlich, dass diese Deutung auch für die übrigen Hirnkrampfgifte und in specie das Codeïn zutreffend erscheint, wenn auch hie und da eines dieser Centren in einem oder in mehreren Fällen unafficirt bleiben kann. In letzterer Beziehung will ich nur daran erinnern, dass das von uns bei Codeïnvergiftung häufig beobachtete Symptom des Rückwärtsgehens, welches von uns als mitunter den Krampfparoxysmus einleitend constatirt wurde, von Berthé[1]) bei seinen Versuchen niemals beobachtet wurde, obschon dieselben sonst sehr genau dem Symptomencomplex der acuten Codeïnvergiftung entsprechen, und dass Berthé auf Grund dieser negativen Resultate mit Unrecht die Schlussfolgerung Kunkel's bezweifelt, wonach Codeïn eine besondere Wirkung auf das kleine Gehirn und die Medulla oblongata hat. Im Uebrigen wollen wir noch erwähnen, dass das Codeïn sich in Bezug auf Rückenmarksdurchschneidung geradezu verhält, wie es Roeber[2]) für das Pikrotoxin angegeben hat. In einem unserer antidotarischen Versuche mit negativem Erfolge wurde die Medulla spinalis zunächst ungefähr in der Mitte durchtrennt, wonach wir sofort die Zuckungen der hinteren Extremität sistiren, dagegen in den vorderen Extremitäten nach wie vor nicht nur Zuckungen, sondern geradezu exquisite tonische und klonische Krämpfe fortdauern sahen. Die 8 Minuten später an demselben Thiere vorgenommene zweite Durchschneidung des Rückenmarks zwischen dem 4. und 5. Halswirbel beschränkte sofort die Zuckungen auf die oberhalb des Schnittes belegenen Partien. Wir haben somit keine Veranlassung, das Codeïn aus der Abtheilung der cerebralen Gifte zu entfernen, zumal da der schon vor dem Eintritt der Krämpfe bestehende Stupor und das sich später entwickelnde Koma ein Ergriffensein des Gehirns zur Genüge beweist.

Ueber die Wirkungsgrösse des Codeïns divergiren die Angaben der einzelnen Autoren. Eine genaue Studie über die relative mini-

1) Moniteur des Hôp. IV. 75, 76, 87. Compt. rend. LIX. 914.

2) Arch. f. Anat. u. Phys. 1869. H. I. S. 30.

mal letale Dosis bei einzelnen Thierspecies fehlt bis jetzt. Falck und Wachs sahen Kaninchen nach subcutaner Injection in 29—36 Minuten sterben, während 0,1 bei Kaninchen von 1 3/7 — 2 1/8 Pfund das letale Ende in 21 — 38 Minuten bedingte. Die erst angegebene Dosis ist entschieden zwar eine solche, welche tödten kann, aber nicht zu tödten braucht. Die letztere stellt nicht die äusserste Grenze dar, welche absolut tödtlich wirkt. Sicher steht Codeïn in seiner Giftigkeit dem Thebaïn nach, wie dies auch von Rabuteau angegeben wird (a. a. O.). Crum Brown und Fraser (a. a. O.) fanden schon 0,6 in 1 3/4 Stunden tödtlich. Der neueste Experimentator, Barnay [1]), bezeichnet die Dosis von 5 Cgrm. als eine active und erst diejenige von 15 Cgrm. Codeïnum hydrochloricum als à peu près constamment mortelle für Kaninchen. Da die Formel des chlorwasserstoffsauren Codeïns $C_{18}H_{21}NO_3HCl + H_2O$ ist, so würde sich für das Alkaloid, die letale Dosis = 0,1 gesetzt, auf nahezu 0,085 stellen, wenn man das Körpergewicht auf 3 Pfund veranschlagt. Für unser Codeïn erwies sich diese Dosis als zu niedrig gegriffen, da ein Kaninchen von 1200 Grm. Schwere nach 0,09 Codeïnum muriaticum (entsprechend 0,105 für ein 3pfündiges Kaninchen oder nach unserer gewöhnlichen Ausdrucksweise 0,075 per Kilo) zwar tonische und klonische Krämpfe mit leichtem Stupor bekam, aber sich sehr rasch erholte, so dass es schon in 21 Minuten wieder auf den Beinen war. Die „fast constant tödtliche" Dosis von Barnay erwies sich in 8 von uns angestellten Versuchen constant letal und tödtete regelmässig früher als bei den Vergiftungsversuchen von Falck und Wachs (z. B. in einem in der Wehr'schen Dissertation mitgetheilten Falle in 9 Minuten). Wahrscheinlich liegt indessen die Dosis letalis minima noch etwas niedriger, da von 3 Kaninchen, welche 0,09 per Kilo erhalten hatten, keins mit dem Leben davon kam. Da ja die minimal letale Dosis nur approximativ bestimmt werden kann, zumal wenn man, wie Falck schon früher hervorhob, auf das verschiedene Gewicht des Darminhalts und andere Momente Rücksicht zu nehmen hat, so wollen wir die minimal letale Dosis als zwischen 0,09 und 0,1 per Kilo liegend bezeichnen.

Was nun unsere antidotarischen Versuche anlangt, so müssen wir als das Hauptergebniss derselben hinstellen, dass zwar eine die minimal tödtliche Gabe wenig übersteigende Dosis und in einzelnen Fällen auch eine fast zweifach letale Gabe durch gleichzeitige An-

---

1) Étude éxperimentale sur l'action physiologique et toxique de la codéïne etc. Paris 1877.

wendung von Chloralhydrat überwunden werden kann, so dass der Exitus letalis nicht eintritt, dass aber schon bei einer zweifachen minimal letalen Dosis Codeïn die Grenze gegeben ist, bei welcher die Lebensrettung nicht mehr gelingt, wenn schon eine Prolongation des Lebens durch die Anwendung des Antidots zu Stande kommt. Wie man leicht sieht, liegen die Verhältnisse beim Codeïn weit weniger günstig als bei den eigentlichen Venena tetanica nach Maassgabe unserer Versuche und bei dem Pikrotoxin nach Crichton Browne und Amagat. Die Versuche mit zweifach letaler Dosis Codeïn wurden von uns in verschiedener Weise bezüglich der Darreichungsmethode des Chloralhydrats variirt, da uns in dem ersten Falle, in welchem das Chloralhydrat im Stiche liess, die Ursache darin zu liegen schien, dass wir das Chloral im Anfange in nicht genügender Quantität applicirt hatten, um noch eine spätere Application kleiner Mengen beim Ausbruche von Convulsionen in Reserve zu haben, vergrösserten wir die anfängliche Dosis des Chloralhydrats bis nahe an dessen minimal letale Dosis. Wir hofften so, das Auftreten von Convulsionen verhüten zu können, welche schon bei der anderthalbfach tödtlichen Codeïndosis wiederholt in sehr intensiver Form aufgetreten waren und uns zum Nachspritzen von Chloralhydrat genöthigt hatten. Das Resultat entsprach aber keineswegs unseren Erwartungen, der Krampf blieb nicht aus und wir hatten uns nur durch das Verfahren der Möglichkeit beraubt, das Antidot nachträglich anzuwenden. In diesem Auftreten der Convulsionen bei Chloralnarkose nach Vergiftung mit relativ geringen Codeïnmengen liegt ein weiteres Moment, wodurch das Codeïn dem Strychnin, Brucin, Thebaïn und Pikrotoxin gegenüber in entschiedenem Nachtheile sich befindet. Ich lasse zum Belege für die gemachten Angaben einige Versuchsprotokolle folgen:

Versuch 16. Ein Kaninchen von 1150 Grm. Gewicht erhält um 2 h. 15 m. 4 Dcgrm. Chloralhydrat und als nach 12 Minuten die Zahl der Respirationen auf 48 in der Minute gesunken war, 11,5 Cgrm. Codeïn subcutan (somit 1 Dcgrm. per Kilo). 2 h. 52 m. R. 20; 3 h. 8 m. das Thier erwacht aus dem Schlafe. 3 h. 10 m. R. 28; 3 h. 50 m. R. 48; 4 h. 15 m. leichte fibrilläre Zuckungen. 5 h. Thier vollkommen gesund (somit Rettung nach minimal letaler Dosis, Verhütung von Krampfanfällen und Beschränkung spastischer Bewegungen auf ein Minimum).

Versuch 17. Ein Kaninchen von 1500 Grm. Gewicht erhält um 2 h. 46 m. 6 Dcgrm. Chloralhydrat subcutan und um 3 h. 225 Mgrm. Codeïn, von letzterem per Kilo also $1^1/_2$ Dcgrm. 3 h. 8 m. R. 36 in der Minute; 3 h. 15 m. R. 24; 3 h. 19 m. R. 12; 3 h. 40 m. R. 16; 4 h.

5 m. R. 24; 4 h. 12 m. das Thier erwacht. 4 h. 25 m. R. 40; 4 h. 55 m. R. 48; 5 h. leichtes Zucken einzelner Muskeln, welche etwa 5 h. 25 m. wieder nachlassen. 6 h. Herstellung (somit Rettung bei $1^1/_2$ fach letaler Dosis Codeïn und Verhütung ausgeprägter Krampfanfälle).

Versuch 18. Ein Kaninchen von 1000 Grm. Gewicht erhält um 4 h. 3 m. 4 Dcgrm. Chloralhydrat und um 4 h. 12 m. 150 Mgrm. Codeïn. 4 h. 20 m. R. 52; 4 h. 35 m. R. 28; 5 h. 3 m. R. 36; 5 h. 15 m. R. 44; 5 h. 27 m. das Thier erwacht und bewegt sich, wenn auch etwas betäubt, im Versuchslocale alsbald umher (somit Verhütung jeder spasmodischen Bewegung bei $1^1/_2$ fach minimal letaler Dosis Codeïn).

Versuch 19. Ein Kaninchen von 1800 Grm. Schwere bekommt um 2 h. 41 m. 6 Dcgrm. Chloralhydrat und nachdem Betäubung eingetreten um 3 h. 3,6 Dcgrm. Codeïn (per Kilo demnach 2 Dcgrm.). 3 h. 5 m. R. 48; 3 h. 10 m. R. 28; 3 h. 15 m. R. 48; 3 h. 16 m. Eintritt einzelner Zuckungen am Kopfe beginnend. 3 h. 25 m. Krampfanfall (Stosskrämpfe, Drehbewegungen, tonische und klonische Krämpfe abwechselnd). 3 h. 30 m. R. 92; 4 h. R. 92; 4 h. 2 m. zweiter Krampf, anfangs tonisch, mit Stosskrämpfen endigend. 4 h. 5 m. dritter Krampfanfall, dem ersten ähnlich. 4 h. 7 m. R. 20; 4 h. 35 m. R. 96. Es treten in Intervallen leichte Zuckungen ein; theils am Kopfe, theils an den Extremitäten, bis um 4 h. 53 m. ein vierter Krampfanfall auftritt. 5 h. 20 m. R. 112. Das Thier liegt dann eine Stunde ruhig, oder höchstens sind zeitweise in einigen Muskeln Zuckungen zu beobachten, doch kommt es von 6 h. 20 m. an wiederum zu leichten Krampfanfällen. 6 h. 45 m. R. 84. Um 7 h. 40 m. werden die Krämpfe entschieden heftiger und erhält deshalb das Thier um 8 h. 10 m. eine weitere Dosis von 3 Dcgrm. Chloralhydrat, wonach etwas Ruhe einzutreten scheint und die Beobachtung des nun in Watte eingehüllten Thieres abgebrochen wird. Dasselbe ist in der folgenden Nacht gestorben. Die Nachmittags darauf vorgenommene Section zeigte das Herz ganz mit schwarzen Blutcoagula erfüllt, die Lungen hyperämisch, zinnoberfarbig und lufthaltig. Leber und Nieren ebenfalls sehr blutreich. Meningen und Duragefässe stark injicirt. Somit Tod nach vorausgehenden heftigen Krampfanfällen in Folge der doppelt letalen Dosis Codeïn unter Chloralbehandlung; erhebliche Verlängerung des Lebens, da eine Vergiftung mit doppelt letaler Codeïndosis zwischen 8 und 20 Minuten letal zu wirken pflegt. Der Tod ist offenbar nicht die Folge von Chloral, denn die minimal letale Dosis des letzteren, welche zwischen 7—8 Grm. per Kilo fällt, wurde nicht erreicht. Es fehlen daran vielmehr, wenn wir 0,7 als letal ansehen, noch $1^1/_2$ Dcgrm., wenn man auch ganz davon abstrahirt, dass zwischen der ersten und zweiten Chloralinjection $5^1/_2$ Stunden verflossen waren. Auch entspricht der Sectionsbefund dem der Codeïnvergiftung mehr als dem der Chloralintoxication, wie der folgende Versuch lehrt).

Versuch 20. Ein Kaninchen von 1000 Grm. erhält 3 h. 25 m. 1 Dcgrm. Codeïn subcutan. 3 h. 36 m. wird dasselbe unruhig und zeigt zuerst an dem Kopfe und an den Ohren spastische Bewegungen. 3 h. 40 m. fällt es auf die Seite; Stosskrämpfe, dann heftige allgemeine Krämpfe, tonische mit klonischen vermischt, erstere anfangs prävalirend. 3 h. 45 m.

Tod. Die sofort angestellte Section ergibt: Lungen hyperämisch, lufthaltig; auf dem unteren Lappen der linken Lunge Ekchymosen; Herz von dunklem Blute ausgedehnt; Leber, Milz und Corticalsubstanz der Niere sehr blutreich; Gefässe der Dura mater stark injicirt.

Eine Eigenthümlichkeit, welche die vorstehenden Codeïn-Chloral-Versuche nachweisen, muss hier noch erwähnt werden. Es ist das auffallend tiefe Sinken der Athemfrequenz, zum Theil auf Zahlen, bei denen in den analogen Versuchen mit Strychnin und Chloral der schlimmste Ausgang zu erwarten gewesen wäre, während hier der tiefste Stand nur kurze Zeit innegehalten wurde und dann wieder eine Zunahme der Athemzahl auftrat. Das Verhalten der Respiration zeigt ausserdem auch noch das Besondere, dass dieselbe bei chloralisirten Thieren nach dem Auftreten der Codeïnkrämpfe häufig weit höher steigt als dies bei den tetanisirenden Giften der Fall ist.

Die Temperatur zeigte sich stets herabgesetzt. In einem Falle, in welchem bei einem mit doppelter Codeïndosis vergifteten und mit einer starken Chloralgabe behandelten Kaninchen die Durchschneidung des Rückenmarks ausgeführt wurde, wurde die durch Rückenmarksdurchschneidung unter gewöhnlichen Verhältnissen bedingte Erhöhung der Temperatur nicht beobachtet. Dieselbe blieb auf 35,0°. Wir sind selbstverständlich berechtigt, dies Resultat auf Rechnung des Chloralhydrats zu bringen, welches sich in dieser Weise an Alkohol und Chinin anschliesst, von denen ja Binz zuerst ein analoges Verhalten nachwies. Mit dem Alkohol theilt ja Chloralhydrat auch die directe temperaturherabsetzende Einwirkung bei Verhütung der Wärmeausstrahlung durch Einhüllen in Watte und wie eine Anzahl in den letzten Jahren erschienener Arbeiten beweist, die fäulnisswidrige und conservirende Wirkung.

Fragen wir nun, ob bei acuter Codeïnvergiftung am Menschen das Chloralhydrat als Antidot Anwendung verdiene, so glauben wir hier eher negativ als bejahend antworten zu müssen. Wir haben eben erwähnt, dass soweit die wenig ausgedehnte Literatur hierüber Auskunft gibt, beim Menschen der Krampf hinter den narkotischen Phänomenen der Codeïnvergiftung in den Hintergrund tritt. Allerdings können, wie wir betonten, bei Kindern Convulsionen nach grossen Dosen vorkommen, aber es ist das eine seltene Nebenerscheinung (Bouchut) und ausserdem gehen dieselben rasch vorüber. Selbst bei schwereren Vergiftungen im kindlichen Lebensalter können Krämpfe vollständig fehlen, wie dies namentlich eine Beobachtung Ambrosoli's [1]) an einem 2jährigen Kinde, welches in 4 Stunden

1) Gazz. med. Italiana. Lombardia. 1875. No. 6.

1 Dcgrm. Codeïn erhalten hatte, beweist. Die Fälle von Myrtle (a. a. O.) und Ambrosoli lassen die wesentliche Gefahr des Codeïns beim Menschen in einem dadurch erzeugten hochgradigen Collapsus, welchem später Symptome der Hirnhyperämie folgen können, erkennen. Dass das Chloralhydrat nicht geeignet ist, den Collaps zu beseitigen, sondern gemäss seiner Wirkung auf Herz und Temperatur denselben steigern muss, bedarf keiner ausführlichen Begründung. Man wird sich an die Excitantien halten müssen, welche auch in den berührten Intoxicationsfällen von Nutzen zu sein schienen, und namentlich dürfte die in beiden Fällen angewendete künstliche Erwärmung am Platze sein. Bei frühzeitiger Erkennung des Krankheitszustandes muss natürlich die mechanische Entfernung des Gifts die Hauptaufgabe des Arztes sein.

Sicher ergeben unsere antidotarischen Versuche in Bezug auf das Codeïn durchaus keine Uebereinstimmung mit den Resultaten Crichton Browne's und Amagat's bei ihren Experimenten mit Pikrotoxin, dem Hauptrepräsentanten der Hirnkrampfgifte, und erscheint es deshalb unerlaubt, die günstigen Ergebnisse beim Pikrotoxin auf die übrigen Angehörigen dieser Abtheilung der Gifte zu übertragen; vielmehr erfordern dieselben alle für sich besondere Untersuchungen, welche namentlich für die zur Zeit der Anstellung unserer Versuche uns nicht zu Gebote stehenden Hirnkrampfgifte Cicutoxin und Coriamyrtin ein ganz besonderes Interesse beanspruchen würden, nicht nur, weil die Träger dieser beiden Gifte wiederholt Vergiftungen beim Menschen hervorgerufen haben, sondern weil die krampfhaften Symptome bei den Vergiftungen mit Cicuta virosa und Coriaria myrtifolia auch am Menschen sich in sehr charakteristischer Weise geltend machen. Letzteres ist auch bekanntlich bei dem Kampher der Fall, welchen wir deshalb zu einer weiteren Versuchsreihe auswählten. Es ergab sich jedoch bei unseren Vorversuchen zur Feststellung der minimal letalen Dosis des Kamphers beim Kaninchen, dass die von uns geübte Methode der Subcutaninjection für den Kampher nicht in Anwendung zu bringen war, da es unmöglich war, mehrfach letale Dosen in dieser Weise zu appliciren, indem ein geeignetes, die Resorption oder die Symptomatologie nicht beeinträchtigendes Lösungsmittel nicht existirt. Bei dem schon von Widemann [1]) hervorgehobenen Umstande, dass die Resistenz der einzelnen Individuen derselben Thierart ausserordentlich differirt, wurde von der Verfol-

1) Dieses Archiv. VI. H. 3 u. 4. S. 216. 1876.

gung der Versuche unter Anwendung der Infusion oder internen Darreichung abstrahirt; da beide Applicationsmethoden Momente einschliessen, welche die Sicherheit des Resultats gefährden, war ein sicheres Resultat um so weniger zu gewärtigen, wenn auch vielleicht die offenbaren Nachtheile der internen Application, die Complication mit entzündlicher Gastritis und Gastroenteritis sich durch Application emulgirten Kamphers hätte vermeiden lassen.

5. Chlorbarium und Chloralhydrat.

Von Böhm[1]) werden die Barytverbindungen den Krampfgiften angereiht, insofern sie bei Fröschen einen der Pikrotoxinvergiftung analogen convulsivischen Zustand hervorrufen. Bei Warmblütern, so weit sie zu Versuchen bisher gedient haben, kommen derartige Krämpfe nicht zur Erscheinung oder doch höchstens unmittelbar vor dem Ende nach Voraufgehen von paralytischen Erscheinungen. Dieses Verhalten bei Kaninchen, Katze, Hund u. s. w. scheint auch für den Menschen gültig zu sein oder jedenfalls waltet doch hier die Paralyse vor. In dem glücklich verlaufenen Falle von C. Wolf[2]) ist von Krämpfen keine Rede, wohl aber in dem älteren Falle von Wach[3]) werden Convulsionen kurz vor dem Tode und ausserdem krampfhaftes Verziehen der Gesichtsmuskeln und Zuckungen in Händen und Füssen als kurz nach dem Einführen des Gifts eintretend hervorgehoben, doch gründen sich diese Angaben nicht auf die eigene Beobachtung des Arztes. Jedenfalls aber sind die Barytverbindungen keine Gifte, welche wegen der mit ihnen verbundenen Krämpfe resp. der durch diese bedingten Lebensgefahr eine Indication für die antidotarische Application des Chloralhydrats liefern. Dagegen ergeben die neuesten physiologischen Untersuchungen von Böhm und Minckwitz (a. a. O.) ein Moment, welches einen gewissen Gegensatz des Chlorals und der Barytverbindungen andeutet, nämlich ein durch die Barytsalze bedingtes enormes Ansteigen des Blutdrucks, welches durch Durchschneidung des Halsmarks nicht verhindert wird und von Böhm als directe Wirkung auf die Muscularis der Gefässe bezogen wird. In wie weit diese Blutdrucksteigerung für den letalen Verlauf der Barytvergiftung von Bedeutung ist, lässt sich nicht mit Sicherheit angeben; immerhin aber liess sich vermuthen, dass die durch Herabsetzung der Functionen der Vasomotoren bedingte starke Blutdruckssenkung durch Chloralhydrat einen modificirenden Einfluss

1) Dieses Archiv. Bd. III. H. 3 u. 4. S. 216.
2) Casper's Wochenschr. 1850. 37.
3) Henke's Zeitschr. f. Staatsarzneikd. XXV. H. 3. S. 1. 1835.

auf den Verlauf der Barytvergiftung haben könnte. Von diesem Gesichtspunkte ausgehend wurden einige Versuche über die Einwirkung von Chloral auf Barytvergiftung angestellt. Dieselben wurden sämmtlich mit Chlorbarium ausgeführt, dessen Leichtlöslichkeit die Anwendung zur Subcutaninjection leicht macht. In Hinsicht der letalen Dose des Chlorbariums für Kaninchen und ebenso in Bezug auf die Symptomatologie der Vergiftung sind die Angaben von Böhm und Minckwitz zutreffend. Für Kaninchen von 1500—2000 Gramm Schwere genügen 1—1½ Dcgrm. subcutan, um den Tod in einigen Stunden herbeizuführen. Die Haupterscheinungen sind die lähmungsartige Schwäche und die massenhaften Defäcationen bei Tympanie des Abdomens und die durch die Bauchdecken mit grosser Deutlichkeit wahrnehmbaren intensiven Beschleunigung der peristaltischen Bewegung. Der Darm ist in solcher Thätigkeit, dass im Laufe der Vergiftung nicht allein auf dem Operationstische sich grosse Massen anfangs mehr soliden, später immer verflüssigten Kothes anhäufen, sondern dass auch, ähnlich wie man dies nach Brechweinstein bei Hunden beobachten kann, Darmstücke durch die Mastdarmöffnung prolabiren. Hervorheben will ich, dass in den Versuchen niemals Speichelfluss beobachtet wurde, welcher somit jedenfalls nicht als ein der Chlorbariumvergiftung charakteristisches Symptom aufgefasst werden darf. Böhm[1]) redet von angeblichen gastroenteritischen Symptomen bei Lebzeiten; lassen wir es dahin gestellt sein, ob die gesteigerte Darmperistaltik Folge oder Ursache einer solchen ist, bei der Section wird man meist das Vorhandensein einer wirklichen Entzündung des Darmkanals, häufig auch hochgradige Peritonitis constatiren können. Letztere haben wir auch bei einem Thiere gesehen, welches die Barytvergiftung überstand und einige Tage später vergiftet wurde. Die rosenrothe Färbung des gesammten serösen Ueberzuges der Intestina war in mehreren Fällen ganz exquisit ausgesprochen.

Auf die Darmerscheinungen hatte das Chloralhydrat absolut keinen Einfluss. Quantität und Qualität der Darmdejectionen blieb dieselbe, mochte das Thier vorher in Chloralschlaf gebracht sein oder nicht. Selbst die bei einfacher Chlorbariumvergiftung offenbar vorhandenen und durch Angst, Winseln und Schreien an den Tag gelegten Leibschmerzen beseitigte der Chloralschlaf nicht immer und es ist uns vorgekommen, dass ein mit Chloral betäubtes und nachträglich mit Chlorbarium vergiftetes Thier aus dem Chloralschlafe

1) Handb. der Intoxicationen. S. 85.

zu einer Zeit, wo unter normalen Verhältnissen derselbe noch hätte andauern müssen, mit lautem Aufschrei erwachte, welcher offenbar mit einer gleichzeitig beobachteten krampfhaften Zusammenziehung der Bauchmuskeln in Verbindung stand. In einem der Fälle fand sich post mortem eine rosenrothe Färbung des Darms in ausgesprochener Weise.

Die Dauer der Vergiftung erfährt ebenfalls durch Chloralhydrat keine Veränderung, selbst in Fällen, wo die kleinste letale Dosis Chlorbarium zur Verwendung gekommen war, kam es weder zur Lebensrettung noch selbst zu einer Prolongation des Lebens. Es liegt somit auf der Hand, dass die etwaigen durch Chloral bedingten Veränderungen des Blutdrucks von keinem Einflusse auf den Verlauf der Chlorbariumvergiftung sind. Bei grossen Dosen Chloral dürfte sogar unter Berücksichtigung der Störungen, welche die Bariumsalze in der Herzaction und der Athmung veranlassen, eher Schaden als Nutzen vom Chloral zu erwarten sein. Die von uns benutzten, etwa halb letalen Chloralgaben steigerten keineswegs die Herabsetzung der Respirationsfunction in einem solchen Maasse, wie dies einige Male beim Codeïn beobachtet wurde; vielmehr schien sich die Respirationszahl sogar etwas höher zu halten. Ein Sinken von 120 auf 44 in der Minute, wie wir sie wenige Minuten nach der Injection von Chlorbarium haben eintreten sehen, ist uns bei den Combinationsversuchen mit Chloral nicht vorgekommen. In diesem Falle pulsirte das Herz zu der nämlichen Zeit 52 mal in der Minute.

Temperaturmessungen wurden nur wenige von uns vorgenommen, da wir bei unseren antidotarischen Versuchen es stets vermeiden, den naturgemässen Verlauf der Vergiftung durch irgend einen Eingriff zu stören. In dem citirten Falle einfacher Chlorbariumvergiftung war die Körperwärme kurz vor dem Tode 32,5°. Eine tiefere Temperatur wurde auch bei Combination mit Chloral nicht beobachtet.

Wir lassen zwei Versuchsprotokolle folgen, welche die Belege für unsere Angaben enthalten und von denen das erste ausserdem zeigt, dass auch die terminalen Convulsionen der Chlorbariumvergiftung durch Chloralhydrat nicht ausbleiben.

Versuch 21. Ein Kaninchen von 2500 Grm. Schwere erhält um 2 h. 35 m. 10 Dcgrm. Chloralhydrat und nach eingetretenem Schlafe 25 Cgrm. Chlorbarium subcutan. 3 h. 10 m. Harnentleerung; gleichzeitig beginnt auch die während der ganzen Vergiftungsdauer anhaltende Vermehrung der Peristaltik und Defäcation. 3 h. 20 m. R. 92 in der Minute. 4 h. Aufschreien des Thieres, Bauchmuskelkrämpfe. 6 h. 10 m. R. 72, P. 80.

h. 40 m. R. 32; 7 h. 55 m. Tod unter asphyktischen Krämpfen (fast Stunden nach der Einführung des Chlorbariums).

Versuch 22. Ein Kaninchen von 1000 Grm. Gewicht erhält um 4 h. 0 m. 3 Dcgrm. Chloralhydrat und um 4 h. 20 m. 2 Dcgrm. Chlorbarium subcutan. 4 h. 30 m. leichte fibrilläre Zuckungen in der Umgegend der Injectionsstelle. 4 h. 37 m. R. 56; 5 h. T. 33,7°; 5 h. 2 m. R. 28; 5 h. 35 m. T. 32,8°; 5 h. 40 m. Tod (5 m. nach dem ödtlichen Ausgange zeigt das Thermometer im Rectum 31,7°).

6. Carbolsäure und Chloralhydrat.

Ein weit intensiveres Herabgehen der Temperatur, ielleicht ein Unicum in den bisherigen Beobachtungen über Kaninhentemperaturen, lieferte eine Reihe von Versuchen, welche über lie Wirkung des Chloralhydrats auf die bei Kaninchen durch Einührung von Carbolsäure bedingten krampfhaften Muskelzuckungen Aufschluss zu geben bestimmt war. Die temperaturherabsetzende Wirkung der Carbolsäure bei letalen Dosen erreicht ebensowenig wie lie der letalen Chloralvergiftung jene Minima der Eigenwärme, welche vir bei den Combinationsexperimenten erhielten. Für die Grenzen ler Temperaturabnahme bei Chloralismus enthält die erste Serie lieser antagonistischen Versuche Belege zur Genüge. In Bezug auf lie gleichen Verhältnisse der Carbolsäurevergiftung verweise ich auf neine grössere Abhandlung über dieses Gift.[1]) In letzterer habe ch auch bereits die toxische Dosis für Kaninchen bei subcutaner Application auf 0,4, bei interner auf 0,5 festgestellt, welche auch ür das zu diesen neuen Versuchen benutzte Acidum carbolicum als ichtig constatirt wurde.

Die betreffenden Versuche wurden von vornherein als solche betrachtet, denen mehr theoretisches als praktisches Interesse innewohnt. Beim Menschen kommen bei Carbolismus acutus, so weit bis jetzt die nicht unbedeutende Literatur der Intoxicationen mit liesem Stoffe reicht, Muskelkrämpfe nicht vor und können somit keine Indicationen für die Auffindung eines Antidots abgeben. Als ein solches würde aber auch Chloralhydrat a priori nicht sehr angemessen erscheinen, weil die demselben zukommende herabsetzende Wirkung auf die Respiration sich zu dem gleichen Effecte der Carbolsäure hinzusummiren muss. Diese aprioristischen Bedenken gegen lie Verwendbarkeit des Chloralhydrats bei Vergiftung mit Carbolsäure rechtfertigten sich vollständig bei den Versuchen selbst, von lenen die folgenden hier mitgetheilt werden mögen:

1) Deutsche Klin. 1870. No. 38—46. 1871. No. 3, 32—37, 39, 40, 42.

Versuch 23. Ein Kaninchen von 1500 Grm. Gewicht erhält um 3 h. 35 m. 6 Dcgrm. Chloralhydrat und 10 Minuten später 75 Cgrm. Carbolsäure in wässriger Lösung (1 : 30) subcutan. 3 h. 55 m. R. 160. 4 h. das Kaninchen bekommt leichte Zuckungen, welche deutlich beim Auflegen der Hand gefühlt werden und um 4 h. 30 m. an Intensität zunehmen. Diese Bewegungen persistiren während der Dauer der Vergiftung; es kommt jedoch zu keinen Schüttelkrämpfen, wie sie bei Carbolsäurevergiftung vorzukommen pflegen. 4 h. 43 m. T. 33,6°; 4 h. 55 m. T. 32,8°; 5 h. 15 m. T. 31,4°; 5 h. 20 m. R. 60; 5 h. 47 m. T. 30,1°; 5 h. 52 m. Tod. — Bei der am folgenden Tage vorgenommenen Section war das Herz mit dunklem, flüssigem Blute gefüllt, Leber und Nieren hyperämisch, Lungen hyperämisch und lufthaltig; Gehirnhäute nicht eben blutreich, dagegen traten auf dem Durchschnitte des Gehirns einzelne Blutpunkte hervor. (Sehr frühzeitiger Tod nach einer die minimal letale Dosis Carbolsäure nur unbedeutend überschreitenden Quantität; Sinken der Körperwärme bis auf 30,1°.)

Versuch 24. Ein Kaninchen von 1600 Grm. Schwere bekommt um 2 h. 27 m. 7 Dcgrm. Chloralhydrat. 2 h. 34 m. R. 96 in der Minute. 2 h. 40 m. werden 8 Dcgrm. Carbolsäure injicirt. 2 h. 52 m. R. 32; 3 h. Auftreten von Zuckungen in längeren Intervallen. 3 h. 6 m. T. 36,4°; 3 h. 8 m. R. 28; 3 h. 15 m. T. 32,9°; 3 h. 25 m. T. 32,0°; 3 h. 30 m. R. 12; 3 h. 33 m. T. 31,4°; 3 h. 55 m. T. 30,2°; 4 h. 3 m. T. 36,6°; 5 h. 7 m. T. 28,3°; 5 h. 45 m. T. 26,5°; 6 h. 5 m. T. 26,0°; 6 h. 45 m. R. 9 in der Minute; P. 132. Der Versuch wurde hier abgebrochen. Das Thier starb in der Nacht.

Versuch 25. Ein Kaninchen von 1000 Grm. Gewicht erhält um 4 h. 45 m. 6 Dcgrm. Chloralhydrat und um 4 h. 58 m. 5 Dcgrm. Carbolsäure injicirt. 5 h. R. 20; 5 h. 2 m. Auftreten von Zuckungen in verschiedenen Körpermuskeln. 5 h. 10 m. T. 35,5°; 5 h. 25 m. T. 34,1°; 5 h. 33 m. T. 33°. Die Zuckungen sind nur noch sehr schwach; 5 h. 40 m. R. 12; 5 h. 50 m. T. 31,2°; 6 h. R. 8; 6 h. 3 m. T. 30,4°. Die Zuckungen sind nicht mehr wahrzunehmen. 6 h. 30 m. T. 29,2°; 7 h. T. 28,3°; 7 h. 15 m. R. 16; 7 h. 20 m. T. 26,5°; 7 h. 25 m. P. 112 in der Minute. Das Versuchsthier bleibt in diesem Zustande bis 9 Uhr, wo es zu Grunde geht.

Als Resultat dieser Versuche lässt sich bezeichnen, dass die Muskelzuckungen selbst durch die Anwendung relativ sehr grosser Dosen Chloralhydrat vor Einführung der Carbolsäure nicht völlig aufgehoben wurden, obschon hier entschieden eine Abschwächung derselben stattfand, während in den Fällen, bei denen geringere Chloralhydratmengen der Carbolsäurevergiftung vorausgeschickt wurden, keine besondere Veränderung in den Krampferscheinungen eintrat. Ueber die Carbolsäurekrämpfe habe ich mich bereits in meinen Studien über Krampfgifte in weiterem Sinne[1]) ausgesprochen und begnüge mich hier mit dem blossen Hinweis auf dieselben.

1) Dieses Archiv. VIII. H. 1 u. 2. S. 114.

Die starke Herabsetzung der Temperatur, zum Theil parallel der Abnahme der Respiration, welche in denjenigen Fällen, wo die Beobachtung bis zum Eintritt des tödtlichen Ausganges fortgeführt wurde, vor dem Herzschlage stillstand, mag in den mitgetheilten Versuchen zum Theil auf Rechnung des Wärmeverlusts der Körperoberfläche kommen, doch haben wir in einem anderen Versuche, in welchem das vergiftete Kaninchen vom Beginne des Experiments an in Watte eingehüllt wurde, um die Wärmeabgabe möglichst zu vermeiden, ein Temperatursinken bis auf 29,0° beobachtet. Chloralhydrat und Carbolsäure erzeugen somit ein höchst auffallendes Sinken der Körpertemperatur durch Beschränkung der Oxydationsprocesse, zu deren Erklärung theils das Fehlen activer Muskelbewegungen, theils die Verringerung der Athemfrequenz mit herangezogen werden können.

Die erhaltenen Temperaturen erinnern sehr lebhaft an jene merkwürdige Temperatur, welche von einzelnen Autoren bei Betrunkenen, welche längere Zeit tiefen Aussentemperaturen ausgesetzt wurden und wo die gewöhnlichen Thermometer zur Messung nicht mehr ausreichen constatirt sind. Die Mittheilungen von Reincke[1]) und von Fräntzel[2]) zeigen, dass selbst beim Sinken der Eigenwärme auf 24° Genesung erfolgen kann. Dass auch Kaninchen niedrige Temperaturgrade mitunter überstehen, haben wir in einem Falle gesehen, in welchem dem 1200 Grm. schweren Thiere 6 Dcgrm. Chloralhydrat und 5 Dcgrm. Carbolsäure, von beiden somit keine letale Dosis gereicht wurde und im Laufe des Versuches bei dem in Watte eingehüllten Thiere die Temperatur auf 30,0° herunterstieg, ohne dass der befürchtete Exitus letalis eintrat. In wie weit die Combination medicinaler Dosen von Chloralhydrat und Carbolsäure ähnliche Abnahme der Eigenwärme zu Stande bringt, ist einer besonderen Untersuchung vorbehalten.

7. Chlorammonium und Chloralhydrat.

Weit bessere therapeutische Resultate als bei den beiden zuletzt besprochenen Giften (Baryt und Carbolsäure) glaubten wir von der Anwendung des Chloralhydrats bei Vergiftung mit Ammoniakalien erwarten zu dürfen, da diese Verbindungen in ihrer Wirkung der Venena tetanica meistens vollkommen identificirt werden und in den Versuchen, welche in der Literatur der neueren Zeit über die Herabsetzung der gesteigerten Reflexerregbarkeit durch verschiedene ätherische Oele vorliegen, in ihrer Wirkung sowohl als in der Be-

1) Arch. f. klin. Med. XVI. H. 1. S. 12. 1875.
2) Charité-Annalen. Bd. 1. S. 371.

einflussung dieser durch letztere gleichgestellt werden. In der That werden die nervösen Centren, durch welche die reflectorische Uebertragung von den sensibeln auf die motorischen Nervenbahnen stattfindet, in ihrer Erregbarkeit durch Ammoniakverbindungen sehr bedeutend gesteigert. Wenn Funke und Deahna[1]) die bedeutende Höhe dieser Steigerung daraus deduciren, dass trotz starker Curarisirung doch durch Ammoniak Krämpfe und Zuckungen hervorgebracht werden könnten, so bildeten dieselben darin ein Pendant zum Strychnin, welches in grossen Dosen auch bei curarisirten Thieren durch tetanische Krämpfe tödten kann. In seinen Studien über das Krampfcentrum des Frosches hat Heubel[2]) die Ansicht ausgesprochen, dass die tetanischen Krämpfe bei Ammoniakvergiftung nicht von der Steigerung der Reflexfunction des Rückenmarks abhingen, sondern aus primärer Erregung der Medulla oblongata hervorgingen. Für Warmblüter scheint dies nicht zu gelten, denn ein Kaninchen, dem das Rückenmark durchschnitten und einige Zeit nachher eine tödtliche Dosis Salmiak injicirt wurde, bekam darnach sowohl Krämpfe in den hinteren als in den vorderen Extremitäten. Ein Unterschied in der Action der Ammoniakalien und der übrigen Venena tetanica existirt allerdings und gibt sich namentlich bei Fröschen dadurch zu erkennen, dass sich der Krampf bei diesen häufig auf einen einzigen tetanischen Paroxysmus beschränkt. Auch bei Kaninchen ist die Zahl der Anfälle eine weit geringere als z. B. beim Thebaïn und mitunter treten an Stelle der tonischen klonische Convulsionen.

Zu der Versuchsreihe über die Beeinflussung der Wirkung der Ammoniakalien durch Chloralhydrat wurde ausschliesslich das Chlorammonium benutzt, das in wässriger Lösung von 1 : 3 subcutan applicirt wurde. Die tödtliche Dosis des Chlorammoniums liegt nach den theilweise von Herrn Fliescher, theilweise schon früher von H. Selige[3]) ausgeführten Versuchen zwischen 0,7 und 0,8 per Kilo, wonach der Tod in 2—3 Stunden erfolgt. Kleinere Mengen von 0,5—0,7 erzeugen zwar Krämpfe und starke dyspnoëtische Erscheinungen, bedingen aber nicht den Tod. Wir fügen zwei Versuchsprotokolle zur Illustration der Wirkung nicht letaler und minimal letaler Salmiakdosen bei.

Versuch 26. Ein 2 Kgrm. schweres Kaninchen erhält subcutan um 5 h. 50 m. 1,0 Salmiak. 6 h. 4 m. heftiger Tetanus von 55 Secunden

1) Arch. f. d. gesammte Phys. IX. H. 8 u. 9. S. 416. 1874.
2) Ebendas. S. 263. 1874.
3) Vgl. dieses Archiv. VI. H. 1 u. 2. S. 55. 1876.

Dauer. 6 h. 18 m. schwacher tetanischer Anfall. Die Respiration, anfangs sehr frequent, wird unregelmässig, der Puls sehr verlangsamt. Es folgen dann noch einige klonische Krämpfe und die Athmung nimmt einen stets wachsenden dyspnoëtischen Charakter an. Während das Thier mit dem Kopfe am Boden liegt, zeigen sich in ganz bestimmten Intervallen, anfangs nach jeder dritten, später nach jeder vierten, fünften u. s. w. Athmung, respiratorische Krämpfe, wobei der Mund stark geöffnet wird; allmählich nehmen diese Krämpfe an Intensität und Häufigkeit ab und cessiren um 8 h. 30 m.

Versuch 27. Ein 1700 Grm. schweres Kaninchen erhält um 2 h. 20 m. 1,4 Salmiak, entsprechend 0,824 per Kilo, subcutan. 2 h. 30 m. heftiger Tetanus von 1½ Minute Dauer, darauf Dyspnoe und respiratorischer Krampf. 2 h. 38 m. Streckkrämpfe, welche nur kurze Zeit anhalten. 2 h. 43 m. klonische Krämpfe. Die Respiration zeigt dieselben Eigenthümlichkeiten wie im vorigen Versuche; stetige Abnahme der Athemzahl. Tod um 4 h. 26 m. Bei der sofort gemachten Section waren die Lungen nicht collabirt, eigenthümlich marmorirt, sehr blutreich mit zahlreichen Ekchymosen; Ränder und Oberfläche stark emphysematös; auf der Schnittfläche schaumige blassrothe Flüssigkeit hervortretend; Bronchien mit wässrigem Schleim gefüllt; Herz von flüssigem hellem Blute ausgedehnt, Herzmuskel schlaff; Leber, Milz und Nieren auffallend urämisch; Hirnhäute ziemlich blutreich, Gehirn blass.

Das eigenthümliche Resultat unserer antidotarischen Versuche ist nun das, dass die Application des Chlorals zwar die durch Ammoniak bedingte Steigerung der Reflexerregbarkeit und die daraus hervorgehenden tetanischen Krämpfe bei einer einfach letalen Dosis Chlorammonium zu verhüten vermag, dass dieselbe jedoch nicht im Stande ist, die tödtliche Wirkung aufzuheben oder den Exitus letalis hinauszuschieben, vielmehr geradezu das tödtliche Ende bedeutend früher eintreten lässt, so dass dasselbe schon in ½ bis einer Stunde erfolgt, wie Versuch 28 und 29 beweisen.

Versuch 28. Ein 1800 Grm. schweres Kaninchen bekommt subcutan um 3 h. 40 m. 6 Dcgrm. Chloral und um 3 h. 50 m. 1,5 Salmiak, entsprechend 0,833 per Kilo. 4 h. Zahl der Athemzüge in der Minute 60; 4 h. 10 m. R. 36; 4 h. 20 m. R. 20; 4 h. 30 m. R. 16; 4 h. 37 m. Tod. Im ganzen Laufe der Vergiftung traten weder tonische noch klonische Krämpfe auf. Auch zeigte die Respiration kaum krampfhafte Erscheinungen, wurde vielmehr allmählich langsamer und oberflächlicher.

Versuch 29. Ein Kaninchen von 2100 Grm. bekommt 2 h. 20 m. 5 Dcgrm. Chloralhydrat und 2 h. 30 m. 1,5 Salmiak, entsprechend 0,7173 per Kilo. 2 h. 40 m. R. 78; zwei leichte klonische Zuckungen treten auf. 3 h. nimmt die Respiration einen etwas krampfhaften und dyspnoëtischen Charakter an, und unter stetigem Sinken ihrer Frequenz erfolgt um 3 h. 50 m. der Tod des Versuchsthieres.

Es geht aus diesen Versuchen hervor, dass die combinirte Vergiftung mit Chlorammonium und Salmiak in einzelnen Fällen die Symptome der Ammoniakvergiftung vollkommen beseitigt und in ruhigem Schlafe zum Tode überführt, welcher jedoch stets viel früher erfolgt, als ihn eine tödtliche Dosis von Chloral (in den fraglichen Versuchen wurde ja keine letale Gabe angewendet) herbeigeführt haben würde. Es liesse sich denken, dass da sowohl das Chloralhydrat als die Ammoniakalien im Organismus eigenthümliche Veränderungen erleiden, dabei eine neue Verbindung entstehen könnte, welche die beiden in Frage stehenden Substanzen an Giftigkeit bedeutend überträfe, doch spricht gegen diese Hypothese, dass wenigstens in Versuch 29 rudimentär die Erscheinungen der Ammoniakvergiftung zur Beobachtung gelangten. Eine weniger gesuchte Erklärung für unsere negativen Resultate ergibt sich in einer sehr erheblichen Wirkungsdifferenz der Ammoniakalien gegenüber den Strychnosbasen und dem Thebaïn. Der Tod bei der Vergiftung mit Ammoniakalien hat nicht dieselbe Ursache wie bei den tetanisirenden Pflanzenbasen. Bei letzteren wird der tödtliche Ausgang einzig durch die hochgradige Erregung der in der ganzen Medulla spinalis vertheilten, die Reflexe vermittelnden Ganglienzellen herbeigeführt, als deren Ausdruck die tetanischen Krämpfe erscheinen, welche in der Regel, indem sie auf die Brustmuskeln übergreifen, mechanisch Tod durch Erstickung, ausnahmsweise aber auch durch Erschöpfung herbeiführen. Vor beiden schützt Chloral, indem es einerseits die Zahl der Anfälle verringert, theils durch directe Herabsetzung der Reflexerregbarkeit des Rückenmarks, theils durch Herabsetzung der Hirnthätigkeit und in specie der Perception äusserer Eindrücke, andererseits durch Herabsetzung des Muskeltonus die Intensität des Krampfs und speciell des Brustkrampfs vermindert. Ganz das Nämliche muss Chloralhydrat auch den tetanischen Anfällen, welche Ammoniakalien produciren, gegenüber leisten, aber die Gefahr des Tetanus ist bei Chlorammonium nicht eben gross und selten sterben die betreffenden Thiere direct durch den Anfall, der sich, wie bemerkt, nicht eben häufig wiederholt, möglicherweise in Folge des von Funke hervorgehobenen raschen Uebergreifens auf die peripherischen Nerven und Muskeln, welches den Ammoniakalien eigenthümlich ist. Der Tod bei Vergiftung durch Chlorammonium kann auch nicht als Tod durch allgemeine Erschöpfung herbeigeführt betrachtet werden, denn die Anstrengungen entsprechen in keiner Weise dem beim Strychnintetanus. Die eigentliche Todesursache ist die Lähmung des Respirationscentrums, welches, wie die neueren Arbeiten über Ammo-

niakalien übereinstimmend lehren, durch letztere zuerst in einen Zustand hochgradiger Erregung versetzt wird, welchem rasche Paralyse desselben nachfolgt. Da nun Chloral herabsetzend auf die Thätigkeit des respiratorischen Centrums wirkt und der Tod durch Chloralvergiftung unter gewöhnlichen Verhältnissen eine Folge von Lähmung des Athemcentrums ist, erscheint es ausserordentlich einfach, eine Summirung der Effecte des Ammoniaks und des Chloralhydrats in einer und derselben Richtung anzunehmen und davon die Beschleunigung des Respirationsstillstandes abzuleiten. In wie weit diese Anschauung die richtige ist, müssen Versuche lehren, welche wir über die Einwirkung der combinirten Wirkung der Ammoniaksalze und anderer durch respiratorische Lähmung tödtender Substanzen (z. B. Morphin) anzustellen gedenken.

Jedenfalls lehren unsere Versuche, dass bei Vergiftung mit Ammoniakalien die Anwendung von Chloralhydrat als Antidot zu vermeiden ist. Bei Intoxicationen mit Chlorammonium wird man freilich wohl kaum in den Fall kommen, das fragliche Mittel der Krämpfe wegen zu benutzen, da convulsionserregende Mengen wohl kaum anders als von Geisteskranken, wie in dem Falle von Crichton Browne (Lanc. June 16. p. 761. 1871) in dem ausgesprochene tetanische Anfälle vorkamen, genommen werden können.

Fassen wir zum Schluss die Hauptresultate dieser Untersuchungen in kurzen Sätzen zusammen, so können wir Folgendes als mit Sicherheit festgestellt ansehen:

1. Chloralhydrat wirkt als Antidot krampfmindernd und lebensrettend innerhalb derselben Grenzen wie gegen Strychnin, auch gegen das unter dem Namen Brucin im Handel befindliche Gemenge von Strychnosbasen und gegen das gleichzeitig tetanisirende und die Sensibilität herabsetzende Opiumalkaloid Thebaïn.

2. Die durch Chlorammonium bedingten Krämpfe treten unter der Anwendung nicht letaler Dosen Chloralhydrat zwar zurück und können dadurch vollständig unterdrückt werden, aber es erfolgt Tod, wahrscheinlich durch Summirung der lähmenden Effecte beider Substanzen auf das respiratorische Centrum, es tritt dabei der letale Ausgang früher ein, wie unter Anwendung letaler Dosen Chlorammonium resp. Chloralhydrat für sich.

3. Die antidotarischen Effecte des Chloralhydrats bei den sogenannten Hirnkrampfgiften sind nicht bei allen dieser Abtheilung angehörigen Substanzen gleich. Die relative Menge des Giftes, welche

durch das Antidot überwunden werden kann, scheint für Pikrotoxin erheblich höher zu sein als für Codeïn, von welchem zwar die 1- bis 1½fache minimal letale Dosis, theilweise mit Unterdrückung der Krampferscheinungen, aber nicht die zweifach letale Menge unschädlich gemacht werden kann.

4. Ein ähnliches Verhalten wie gegen Codeïn zeigt Chloralhydrat auch gegen das an die Hirnkrampfgifte sich anschliessende Calabarin.

5. Die durch Barytvergiftung bei Kaninchen bedingten Symptome werden durch Chloralhydrat nicht erheblich verändert; ein lebensrettender Einfluss ist hier nicht zu constatiren.

6. Chloralhydrat vermag die durch Carbolsäure erzeugten krampfhaften Muskelbewegungen weder vollständig aufzuheben noch das Leben der mit einfach minimal letaler Dosis vergifteten Kaninchen zu retten.

7. Die Combination letaler und nicht letaler Mengen von Carbolsäure und Chloralhydrat erzeugt bei Kaninchen ausserordentlich starkes Sinken der Eigenwärme, wie es bei Chloralismus und Carbolismus acutus nicht vorkommt.

8. Bei der antidotarischen Verwendung des Chloralhydrats gegen Hirnkrampfgifte sinkt die Athemfrequenz bedeutender als in den analogen Versuchen mit tetanisirenden Giften.

9. Die durch Chloralhydrat bedingte Herabsetzung der Temperatur ist vom peripherischen Wärmeverluste nahezu unabhängig, die Steigerung der Temperatur durch Rückenmarksdurchschneidung wird durch Chloralhydrat verhindert.

10. Die herabsetzende Wirkung des Thebaïns und des Codeïns auf das Grosshirn, welche bei verschiedenen Thierspecies neben der krampferregenden Wirkung der Alkaloide weniger deutlich hervortritt, scheint sich beim Menschen zur Hauptaction zu gestalten. Es sind daher einerseits Versuche mit Thebaïn als schmerzlinderndem Mittel gerechtfertigt, während andererseits bei den Vergiftungen von Menschen mit diesen Opiumalkaloiden Chloralhydrat wenig Nutzen verspricht und bei der Codeïnvergiftung wegen des bestehenden Collapsus geradezu schädlich sein kann.

11. Beim Codeïn und vermuthlich bei allen Hirnkrampfgiften werden die von der Medulla oblongata belegenen Krampfcentren in der Regel eher als die des verlängerten Marks erregt.

12. Bei Vergiftung mit Brucin kann beim Kaninchen mehrere Stunden anhaltendes Fortpulsiren des Herzens beobachtet werden.

XV.

Existirt eine „Naegeli'sche Theorie der Infectionskrankheiten"?

Antwort an Herrn Dr. Soyka.

Von

Dr. Hans Buchner.

Im IX. Bande dieses Archivs, S. 131, findet sich eine Besprechung meiner Schrift über die Naegeli'sche Theorie der Infectionskrankheiten [1]) von H. Dr. Soyka, in welcher unter Anderem der von mir in Titel und Text meiner Schrift angewendete Ausdruck „Naegeli'sche Theorie der Infectionskrankheiten" in entschiedener Weise missbilligt wird.

So wenig mich nun Differenzen über thatsächliche Verhältnisse oder deren Deutung zu einer sofortigen und förmlichen Erwiederung veranlasst hätten, ebenso lebhaft empfinde ich deren Nothwendigkeit bei einem Anlasse, wo es scheint, als könnte mir Mangel an Gerechtigkeitsliebe zum Vorwurfe gemacht werden.

Wäre es wahr, dass ich den Ausdruck „Naegeli'sche Theorie der Infectionskrankheiten" gebraucht habe, wie H. Dr. Soyka meint, „immer dort, wo es sich um die parasitäre Theorie der Infectionskrankheiten handelt", so würde ein solches Verfahren unbedingt zu tadeln sein; denn bekanntlich hat Naegeli keineswegs als der Erste eine parasitäre Theorie der Infectionskrankheiten aufgestellt, da vielmehr, abgesehen von älteren weniger klaren Vorstellungen, schon durch Henle im Jahre 1840 in vollständig bewusster Weise eine derartige theoretische Auffassung dieser Processe zum Ausdruck gebracht wurde.

H. Dr. Soyka scheint aber zu glauben, dass ich, die Verdienste aller früheren Forscher in diesem Gebiete ignorirend, Naegeli den Ruhm als Begründer der parasitären Theorie zuschreiben und seinen Namen mit dem der parasitären Theorie hinfort verknüpfen wollte. Eine solche Absicht lag mir jedoch durchaus ferne; blos dann könnte man dieselbe aus meiner Schrift entnehmen, wenn von der Ansicht ausgegangen würde, dass überhaupt nur eine einzige parasitäre Theorie der Infectionskrankheiten möglich sei.

Alsdann scheint H. Dr. S. der Meinung zu sein, dass die von Naegeli entwickelten Anschauungen bezüglich der Infectionskrankheiten die

1) Leipzig, Engelmann. 1877.

Bezeichnung einer „Theorie" überhaupt nicht verdienen. Denn er sagt: „Wie kann man überhaupt von einer Naegeli'schen Theorie der Infectionskrankheiten sprechen, wo uns Naegeli ganz im Unklaren lässt, was wir denn eigentlich unter einer Infectionskrankheit verstehen, welche Krankheiten wir hierzu rechnen sollen."

Was nun zunächst die Frage betrifft, ob mehrere parasitäre Theorien möglich seien oder nur eine einzige, so ist H. Dr. S., der nach dem Eingangs citirten Satze offenbar die erstere Ansicht vertritt, hier ohne Zweifel im Unrecht. Denn, abgesehen davon dass durch die Bezeichnung „parasitär" gar nicht ausgesagt ist, von welcher Natur dieser Parasit sei, nicht einmal ob thierischer oder pflanzlicher, so sind auch über die Art und Weise der näheren Wirkung des Parasiten von vorneherein noch ganz verschiedene Aufstellungen möglich. Da aber durch solche eingehende Bestimmungen die theoretische Auffassung des Gegenstandes doch wesentlich verändert würde, so wäre es nach einem in den Naturwissenschaften allgemeinen Gebrauche berechtigt, diese verschiedenen Anschauungsweisen, sofern dieselben zu einem einigermaassen vollständigen und durch Gründe unterstützten Ausdruck gelangen, als eben so viele Theorien zu bezeichnen.

Diejenige Theorie, welche bisher als „parasitäre" bezeichnet wurde, sagte meines Wissens das Eine aus, dass Infectionskrankheiten durch belebte Wesen übertragen und verursacht sein müssten — und nichts weiter. Irgend etwas Näheres war darin nicht enthalten. Nun wird aber kein Leser des Naegeli'schen Werkes leugnen können, dass hier an zahlreichen Punkten bedeutend ins Einzelne weiter gegangen wurde. Man denke nur an die klar bewusste und begründete ausschliessliche Aufstellung der Schizomyceten als Infectionsträger gegenüber den Schimmel- und Sprosspilzen, an die Verwerfung der Specificität der Infectionspilze und deren Ersatz durch Anpassung, an die Aufstellung und Begründung der diblastischen Theorie der miasmatisch-contagiösen Krankheiten, gegenüber der bisherigen monoblastischen, an die Deutung der Incubation u. s. w.

Es ist mir sohin unbegreiflich, warum H. Dr. S. den Naegeli'schen Aufstellungen die Bezeichnung als „Theorie" verweigern will. Insbesondere scheint mir der angegebene Grund, „dass Naegeli uns ganz im Unklaren lässt, was wir denn eigentlich unter einer Infectionskrankheit verstehen, welche Krankheiten wir hierzu rechnen sollen" jeden Gewichts zu entbehren. Denn ich bin völlig überzeugt, dass auch H. Dr. Soyka sowenig als irgend ein Epidemiologe oder Pathologe im Stande wäre, eine wirklich ausreichende und darum wissenschaftlich werthvolle Definition des fraglichen Begriffes zu geben anders als auf ätiologischem Wege. Denn bekanntlich erweitert sich das Gebiet der Infectionskrankheiten mit dem Voranschreiten der Forschung von Tag zu Tag, so dass beispielsweise in neuerer Zeit nach Klebs die rheumatischen Processe, die Endocarditis als infectiöse Vorgänge betrachtet werden, woran vor einigen Jahren noch Niemand gedacht hatte.

Eine blosse Aufzählung der bekannten Infectionskrankheiten wäre ohne Werth gewesen, eine wirklich erschöpfende, d. h. ätiologische Definition aber hätte bei dieser ohnehin ätiologischen Untersuchung zu nichts

weiterem geführt als zu einem lächerlichen und unfruchtbaren Circulus vitiosus.

Theorien werden kommen und gehen, denn sie sind nur Werkzeuge der Forschung, nur Versuche, der Wahrheit sich anzunähern. Was allein unverrückbar bleibt von unserem wissenschaftlichen Erwerbe, dies ist die sorgfältige Beobachtung und die durch ein zuverlässiges Experiment gewonnene Thatsache. Aber die Wege, auf denen unzweideutige Thatsachen gewonnen und zum Zwecke der Erkenntniss einer complicirten Erscheinung verknüpft werden können, sind meist verschiedene.

In Anbetracht dessen sollte H. Dr. Soyka weniger erstaunt und unwillig darüber sein, dass Naegeli, von neuen Gesichtspunkten aus — wie H. Dr. S. in seiner Besprechung sich ausdrückt, „mit weitgehendster Ignorirung der pathologischen Erfahrungen auf rein theoretischem Wege" — die Erforschung der infectiösen Processe in Angriff nahm. Dass die rein physiologische Grundlage der Naegeli'schen Forschung die Behandlung der schwierigen Frage bis zu einem gewissen Grade erlaubte ohne Zuhülfenahme der pathologischen Erfahrungen, die dem Botaniker nicht unmittelbar zur Verfügung standen, dies ist doch wohl kein Grund zum Tadel. Und wohl um so weniger als die in vielen Hauptpunkten gegebene Uebereinstimmung der auf beiden Forschungswegen erlangten Resultate für jeden Leser offen zu Tage liegt.

Möchte man doch dahin kommen, die Unterstützung von botanischer Seite, die so oft von den Medicinern ersehnt wurde und die hier in hervorragender Weise geboten ist, nicht um schliesslich wenig wichtiger Gründe willen zurückzuweisen.

Bemerkung der Redaction. Die vorstehende Erklärung des Hrn. Dr. Buchner hat die Redaction aufgenommen, um nicht in den Verdacht zu kommen, sich gegnerischen Aeusserungen zu verschliessen, obwohl die Redaction die Nothwendigkeit derselben nicht einzusehen vermag. Der angegriffene Referent hat nun auf unsere Aufforderung seine Meinung im Folgenden kundgegeben und zwar, wie wir hinzufügen wollen, um ferneren Missverständnissen zu begegnen, in durchaus selbstständiger Weise. Wir halten damit die ganze Angelegenheit für erledigt und hoffen, dass hiermit die so wünschenswerthe Verständigung zwischen zwei durchaus nicht unvereinbaren Richtungen gefördert werde. Klebs.

Im vollen Bewusstsein, dass die hier veröffentlichten Erklärungen eigentlich das Gebiet der thatsächlichen Forschung nicht berühren, sehe ich mich trotzdem veranlasst, Herrn Dr. Buchner in wenigen Zeilen zu entgegnen, um darin meine Anschauung, dass die Bezeichnung „Naegeli'sche Theorie der Infectionskrankheiten" eine ungerechtfertigte ist, aufrecht zu erhalten; denn es ist keineswegs richtig, dass die bisher als parasitäre bezeichnete Theorie, „blos das Eine aussagte, dass Infectionskrankheiten durch belebte Wesen übertragen und verursacht sein müssten — und nichts weiter. Irgend etwas Näheres war darin nicht enthalten." Wir finden im Gegentheil fast alle der von H. Dr. Buchner hervorge-

hobenen Details von Naegeli's Auffassung in der Literatur bereits und zum Theil wiederholt betont, so die ausschliessliche Aufstellung der Schizomyceten als Infectionsträger gegenüber anderen Pilzen, die Theorie der Wirkungsweise der Spaltpilze sowohl nach ihrer mechanischen als auch chemischen Seite (Klebs, Recklinghausen u. A.), ja sogar die Verwerfung der Specificität der Infectionspilze hat unter den Pathologen in Hueter ihren Verfechter gefunden und noch m. A. Es scheint mir demnach keine Berechtigung vorzuliegen, Jemandem die Urheberschaft einer Theorie zu vindiciren, in einem Falle, wo es sich um ein Sammeln, Erweitern und Neuformuliren bereits bestehender Anschauungen handelt, oder — was hier wahrscheinlich zutrifft — wo man bei Ignorirung bereits bekannter, auf anderen wissenschaftlichen Gebieten gewonnener Erfahrungen und Theorien zu Resultaten gelangt, die mit diesen letzteren zum grossen Theil in Uebereinstimmung sich befinden. — Auf die weiteren Auseinandersetzungen glaube ich nicht eingehen zu müssen, nur dagegen will ich mich noch verwahren, als läge in der Zurückweisung des Namens: Naegeli'sche Theorie auch eine Zurückweisung der Unterstützung von botanischer Seite; in meiner Besprechung des Naegeli'schen Werkes [1]) habe ich gerade von diesem Gesichtspunkte aus das Buch aufs freudigste begrüsst, allerdings auch den Nachtheil hervorgehoben, der daraus resultirt, wenn sich die einzelnen wissenschaftlichen und speciell naturwissenschaftlichen Disciplinen vollständig von einander abschliessen.

Dr. J. Soyka.

---

1) Dieses Archiv. VIII. 449.

XVI.

Besprechungen.

John Chiene and Cossar Ewart: Do bacteria or their germs exist in the organs of healthy living animals. Journal of anatomy and physiology. Vol. XII. Part III. 448.

Die Verfasser knüpfen an die Versuche Tiegel's und Burdon Sanderson's an, die bekanntlich die Frage, ob Bakterien oder deren Keime im gesunden lebenden Organismus existiren, in positiver Weise beantwortet haben.

Die Frage, ob Bakterien im Verdauungskanal vorhanden sind, bejahend, finden sie bisher keinen Beweis für die Möglichkeit der directen Einwanderung durch die Schleimhäute hindurch in den Blutstrom oder indirect durch die Lymphbahnen, halten dies aber für möglich, wenn chemische oder mechanische Irritationen, Epithelverluste, Geschwüre u. s. w. vorhanden sind. Dabei betrachten sie die Leber als eine Art Sieb, das die Bakterien auf ihrem Wege bis zu einem gewissen Grade aufzuhalten vermag, und sie schliessen, dass wenn die Bakterien in die allgemeine Circulation gelangen, sie dies durch die Lymphbahnen thun müssen.

Hiergegen könnte nur bemerkt werden, dass wahrscheinlich auch bei unverletzter Schleimhaut Organismen in die Lymphbahnen einwandern können, besonders wenn wir jene Experimente und Beobachtungen ins Auge fassen, wo der Uebergang lebloser, kleinster körperlicher Theile (z. B. Kohlentheilchen) in die Lymphdrüsen vom Darm aus constatirt ist. Die Frage, ob vielleicht von der Harnblase aus die Einwanderung erfolge, suchten sie in der Weise zu entscheiden, dass sie mehrfach bei Kaninchen die gefüllten und ligirten Harnblasen unter Spray herausschnitten, und sie in sorgfältig gereinigten und mit Gaze bedeckten Bechern aufbewahrten. Weder am 3. noch am 6. Tage konnten sie bei diesen Versuchen Bakterien im Harn nachweisen.

Diese Erfahrungen, ferner auch die Experimente Lister's bezüglich der Milch liessen sie zu der Annahme gelangen, dass wohl die Ausführungsgänge der verschiedenen Drüsen so gebaut sein müssen, dass die Bakterien in dieselben nicht eintreten können, oder dass ihr Inhalt durch einen unbekannten, zersetzenden Einfluss die Bakterien unwirksam mache. Sie wiederholten in Folge dessen die Versuche Tiegel's unter antiseptischen Cautelen, eröffneten bei einem frisch getödteten Kaninchen unter Spray die Bauchhöhle und bewahrten Theile der Leber, Nieren, Milz

und anderer Drüsen theils in antiseptischer, theils in nicht präp
Gaze, theis in ausgeglühten mit Baumwolle, Gaze oder Glaskappe
schlossenen Gefässen auf, daneben wurden auch Theile in gewöh
Weise, der Luft frei zugänglich, aufbewahrt, eine Niere sogar mit
bakterienhaltiger Flüssigkeit injicirt.

Während nun diese beiden letzten Präparate bereits am 3.
nach dem Versuche deutliche Fäulnisserscheinungen, und Entwicklu
Organismen zeigen, waren nach Angabe der Verfasser die anderen l
nach dieser Zeit und auch nach 6 Tagen frei von Organismen,
„dum bell"-Formen, keine Zooglöa, keine Bakterien, weder in Ruh
in Bewegung.

Doch bemerken die Verfasser, dass isolirte bewegliche Granul
reich genug vorhanden waren, die Bewegung jedoch nur die Brow
Molecularbewegung gewesen sei. Abgesehen nun von der Streitfrag
dem Wesen dieser Art Bewegung ist eine Unterscheidung, eine s
Grenze wohl kaum zu ziehen, und wir glauben deshalb, dass mit d
Versuchen der Beweis, dass in den gesunden Organen von Kan
während des Lebens keine Bakterien oder deren Keime existiren,
über alle Anfechtungen erhaben geliefert ist. Dr. J. Soyk

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.

1

a

Fig. 8

1

Knol



Tafel V.

Fig 2.

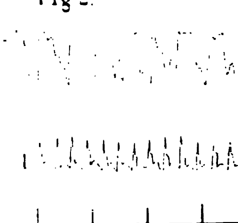


Fig. 10.

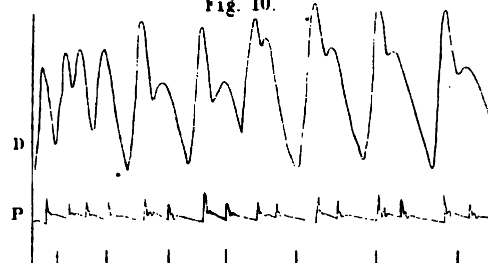


Fig. 3.

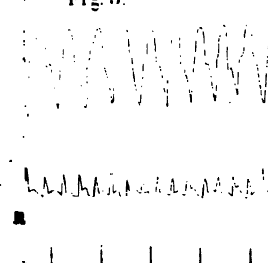


Fig 11.

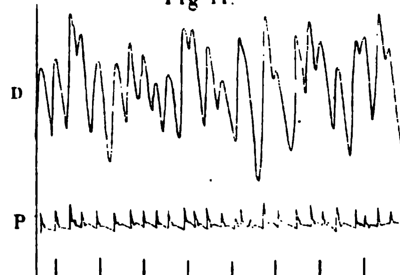


Fig. 4.

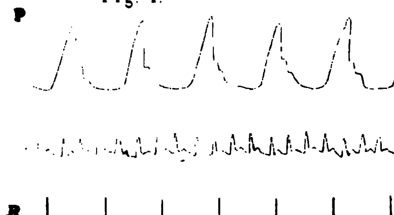


Fig. 12.

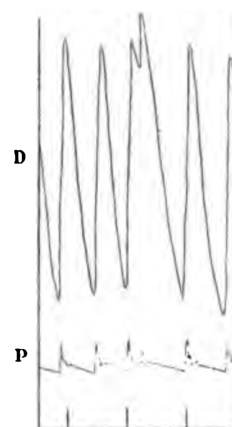
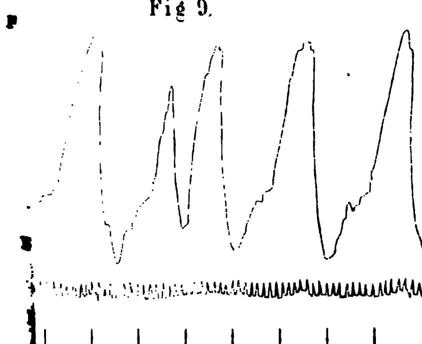


Fig 9.



Lith. Anst. v. Oscar Fürstenau, Leipzig



Fig. 3.

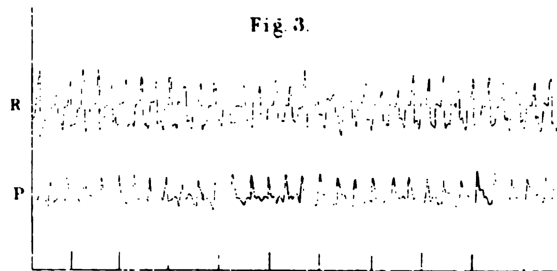
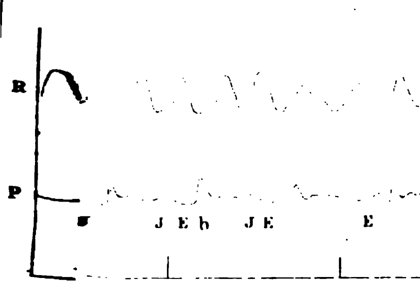


Fig. 4.



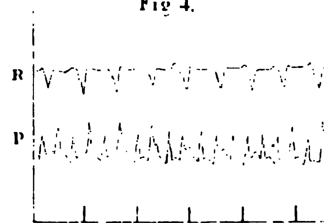


Fig. 5.

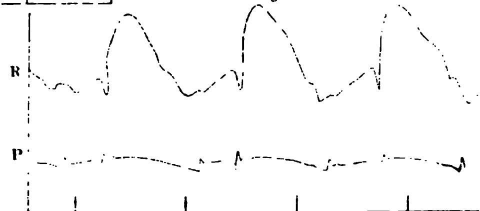
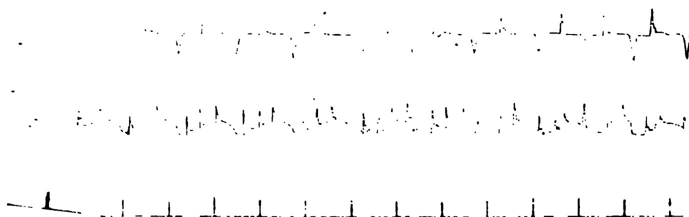


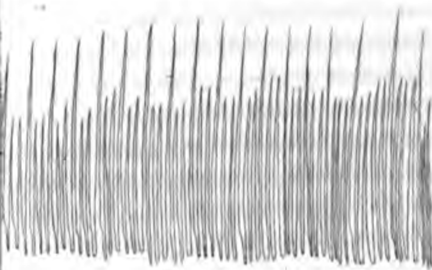
Fig. 7

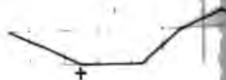


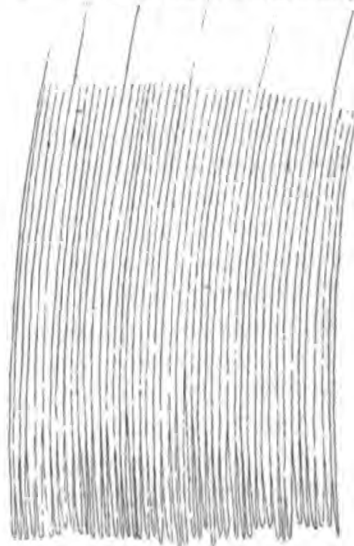
Lith. Anst. v. Oscar Fürstenau, Leipzig

Die Temperatu[r]

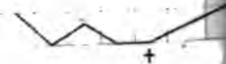




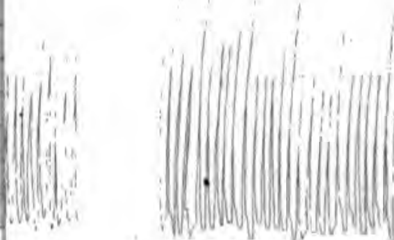




11 h 42 m.





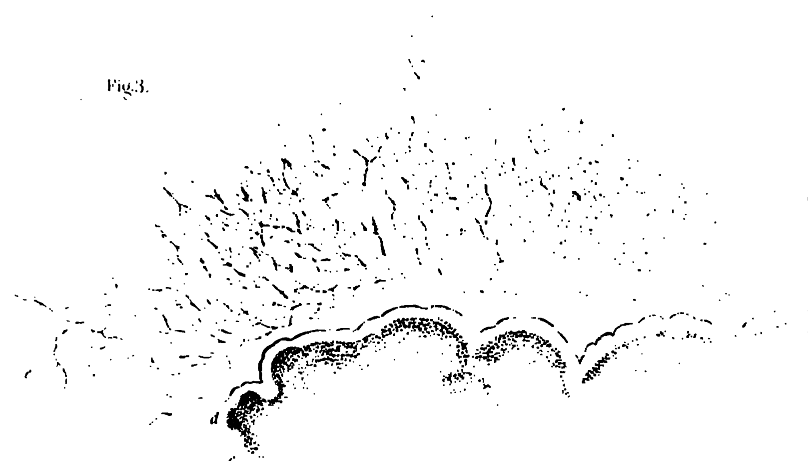


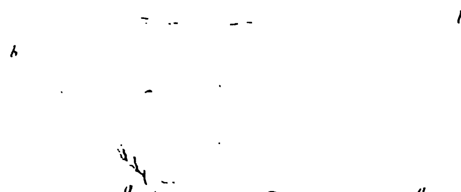
12 h 14 m.

I. Normal
II. Bei Wasserinjection
III. Bei Kaffeininjection 0,2
IV. Bei Kaffeininjection 0,5

Lith. Anst. v. Oscar Fürstenau, Leipzig.

Fig. 3.





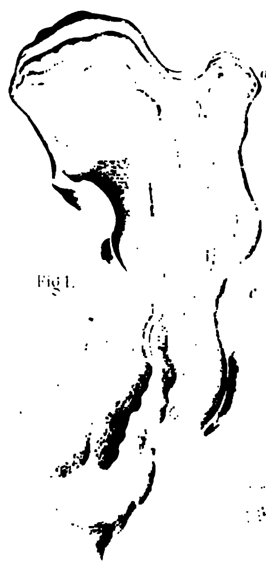


Fig. 1.

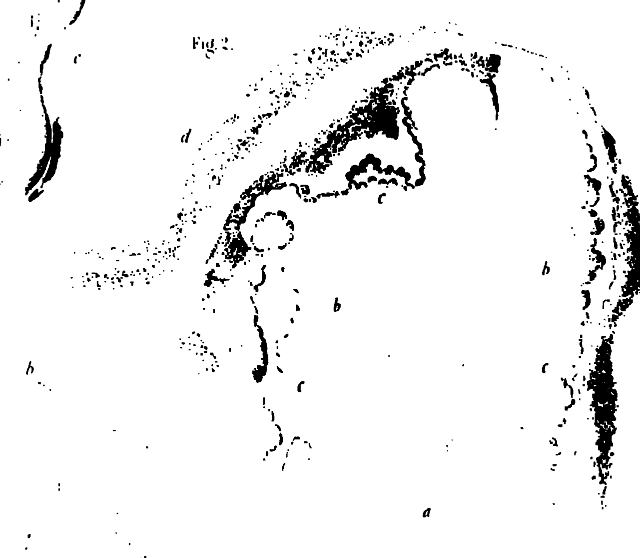


Fig. 2.

A

B



Fig.1



Fig.5.

C

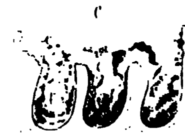




Fig.4.

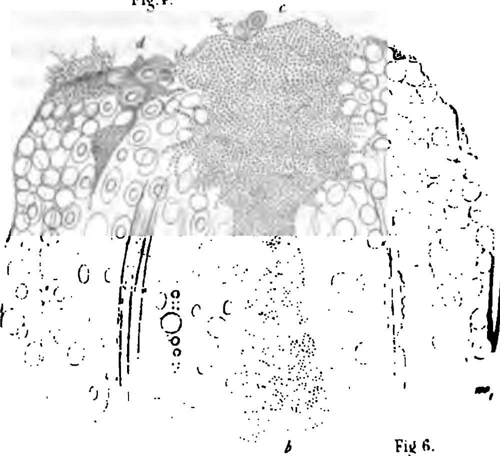


Fig.3.



Fig.2



Fig.6.







